

Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. F.A. Gries

vorgelegt über das

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungs-
physiologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. M. Merckenschlager

**STUDIEN ZUR PATHOGENESE DER SPONTANEN HYPERTENSION
BEI RATTEN.
EINE LITERATURÜBERSICHT.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Viktoria-Regine Alberts
aus
Gummersbach

München 1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. F.A. Gries

vorgelegt über das

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungs-
physiologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. M. Merckenschlager

STUDIEN ZUR PATHOGENESE DER SPONTANEN HYPERTENSION
BEI RATTEN.
EINE LITERATURÜBERSICHT.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Viktoria-Regine Alberts
aus
Gummersbach

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. M. Merckenschlager

Korreferent: Prof. Dr. A. Petter

Tag der Promotion: 29. Juli 1988

Für meine Eltern,

die meine arbeitsbedingten Ausfälle und Launen ertragen haben

und

für mein liebes Knuschelchen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG.....	1
 TIERMODELLE DER HYPERTONIE.....	 2
Spontan hypertensive Ratten (SHR).....	3
Wistar-Kyoto Ratten (WKY).....	3
Stroke-Prone SHR (SHR SP).....	4
 ZENTRALE REGULATION DES BLUTDRUCKS MIT IHREN EINFLÜSSEN AUF DIE ZENTRALEN UND PERIPHEREN ANTEILE DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS IN DER HYPERTONIE DER SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTE.....	 5
Auswirkungen der zentralen Hemmung von noradrenergen Neuronen und Auswirkungen der Stimulation des Hypothalamus auf den Blutdruck von spontan hypertensiven Ratten.....	 5
Bedeutung des Katecholaminmetabolismus in verschiedenen Kerngebieten und Arealen des zentralen Nervensystems bei spontan hypertensiven Ratten.....	 7
Bedeutung der Tyrosinlychxylase (TH) bei spontan hypertensiven Ratten.....	 7
Bedeutung von Dopamin und Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) bei spontan hypertensiven Ratten.....	 7

Katecholamingehalt, Enzymaktivität der Phenylethanolamin-N-methyltransferase (PNMT) und die Bedeutung von α - und β -Rezeptoren in den zentralen Synapsen von spontan hypertensiven Ratten.....	10
Periphere Regulation des sympathischen Nervensystems bei spontan hypertensiven Ratten.....	13
Auswirkung der Stimulation und der Hemmung der peripheren Anteile des sympathischen Nervensystems und ihre Auswirkung auf den Blutdruck bei spontan hypertensiven Ratten.....	14
Bedeutung der α - und β -Rezeptoren der Gefäße und die Barorezeptorenfunktion für die Hypertonie bei spontan hypertensiven Ratten.....	16
Barorezeptorenregulation bei SHR.....	20
Der Katecholaminmetabolismus in verschiedenen Geweben und im Plasma bei SHR.....	21
Die Tyrosinhydroxylase-Aktivität in der Niere und anderen Geweben bei SHR.....	21
Die Bedeutung von Dopamin und die Enzymaktivität der Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) im Plasma und anderen Geweben bei SHR.....	22
Noradrenalin in Geweben und im Plasma von SHR.....	23

Die Phenylethanolamin-N-methyltransferase (PNMT)- Aktivität und Adrenalin-konzentration in Neben- niere, Plasma und anderen Geweben bei SHR.....	24
NEUROHORMONE, NEUROTRANSMITTER UND NEUROPEPTIDE IM ZENTRALEN NERVENSYSTEM UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE HYPERTONIE.....	29
Bedeutung des antidiuretischen Hormons (ADH) für die Hypertonie bei spontan hypertensiven Ratten und seine Wechselwirkungen zu anderen blutdruck- regulierenden Systemen.....	29
Bedeutung des Prolaktin in der Hypertonie der spontanen hypertensiven Ratten.....	32
Bedeutung von Serotonin und γ -Aminobuttersäure (GABA) für die Hypertonie von spontan hypertensiven Ratten.....	33
Bedeutung der Neuropeptide für die Hypertonie bei spontan hypertensiven Ratten.....	35
BEDEUTUNG DES RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEMS BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN.....	42
BEDEUTUNG DER MINERALO- UND GLUCOCORTICOIDE IN DER NEBENNIERENRINDE SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN.....	46

Bedeutung der Glukokortikosteroide für die Hypertonie.....	48
WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALT SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE HYPERTONIE.....	51
Exogene Beeinflussung der Hypertonie der spontan hypertensiven Ratten durch geänderte Natriumgaben.....	52
Exogene Beeinflussung des Blutdrucks durch geänderte Kaliumgaben.....	54
Natriumexkretion bei spontan hypertensiven Ratten.....	54
Wirkung von Kationen auf die glatte Gefäßmuskulatur und transmembranöser Kationentransport bei spontan hypertensiven Ratten.....	57
Intrazelluläre Natriumkonzentration, Na^+ -Efflux bei spontan hypertensiven Ratten.....	59
BEDEUTUNG DER NATRIURETISCHEN FAKTOREN BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN.....	61
KALLIKREIN-KININ-SYSTEM BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN.....	64

BETEILIGUNG DER PROSTAGLANDINE UND ANDERER METABOLITEN DER ARACHIDONSÄURE (EICOSATETRAENSÄURE) AN DER HYPERTONIE BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN.....	66
Diätetische Beeinflussung des Blutdrucks bei SHR durch Linol- und Linolensäure.....	66
Wirkungsweise der Leukotriene bei spontan hypertensiven Ratten.....	71
BEDEUTUNG DES KALZIUMHAUSHALTES IN DER HYPERTONIE.....	73
Regulation des Kalziumspiegels durch Parathormon und Vitamin D ₃ bei spontan hypertensiven Ratten.....	74
Funktionsbesonderheiten der glatten Muskulatur von Gefäßen und Geweben der spontan hypertensiven Ratten.....	76
Extrazellulärer Kalziumgehalt bei spontan hypertensiven Ratten und Wechselwirkungen zwischen Kalzium, Kalmodulin und zyklischen Nukleotiden.....	78
Adenylatzyklassesystem bei spontan hypertensiven Ratten.....	80
Bedeutung der Zellmembran und der intrazellulären Kalziumspeicher in der Gefäßmuskulatur von spontan hypertensiven Ratten.....	81

STRUKTUR- UND FUNKTIONSVERÄNDERUNGEN IM ARTERIELLEN UND VENÖSEN GEFÄSSYSTEM MIT AUSWIRKUNG AUF DIE HYPERTONIE BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN.....	91
Morphologische Veränderungen des Myocards bei SHR.....	91
Morphologische Veränderungen des arteriellen Gefäß- systems in der Hypertonie bei SHR.....	92
Makro- und Mikrozirkulation der Hypertonie bei SHR.....	93
Morphologische Veränderungen des venösen Gefäß- systems bei spontan hypertensiven Ratten.....	95
BEDEUTUNG DES IMMUNSYSTEMS IM ZUSAMMENHANG MIT DER HYPERTONIE BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN.....	98
DISKUSSION.....	101
ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY.....	105
LITERATURVERZEICHNIS.....	109

EINLEITUNG

Die essentielle Hypertonie des Menschen gehört zu den Zivilisationskrankheiten. Dieser Form der Hypertonie scheint eine erbliche Prädisposition zugrunde zu liegen, wobei der arterielle Druck anfangs nur leicht erhöht ist und sich im Laufe des Lebens als essentielle Hypertonie manifestiert.

Begünstigend wirken sich u.a. Übergewicht und erhöhte Kochsalzzufuhr auf die Hypertonie aus.

Folge dieser Erkrankung sind pathologische Veränderungen an Organen und dem Gefäßsystem.

Bereits Ende der 50ziger Jahre wurde über verschiedene Ratten- und Kaninchenstämme mit Hypertonie berichtet. So unterhielten AOKI (1963), AOKI et al. (1963) und OKAMOTO und AOKI (1963) eine Rattenkolonie, bei der ohne Ausnahme eine hohe Neigung zu einer ausgeprägten Hypertonie mit daraus resultierenden Läsionen vorkam.

Ziel der Arbeit

Aus den Veröffentlichungen der letzten 20 Jahre soll eine zusammenfassende Darstellung der vielfältigen Regelmechanismen gegeben werden, die das Auftreten der Hypertonie bei spontan hypertensiven Ratten verursachen oder begünstigen.

TIERMODELLE DER HYPERTONIE

Grundsätzlich unterscheidet man experimentell und genetisch bedingte Hypertonie bei den Versuchstieren.

In der experimentell erzeugten Hypertonie werden der renale und der DOCA-Hochdruck unterschieden.

Beim renalen Hochdruck wird die A. renalis einseitig oder beidseitig abgeklemmt. Außerdem besteht die Möglichkeit, durch Entfernung einer oder beider Nieren Hypertonie zu erzeugen (MATTHIESEN et al. 1978; KNARDAHL, 1982). Desoxycorticosteronacetat (DOCA) allein - oder kombiniert mit Salzgaben und unilateraler Nephrektomie - ist ebenfalls in der Lage, bei Ratten Hypertonie zu erzeugen (KWAN, 1982; HOIDA et al. 1976).

Sabra-Ratten nehmen eine Zwischenstellung zwischen experimentell induzierter und genetischer Hypertonie ein. Durch DOCA steigt bei den hypertensiven Sabra-Ratten der Blutdruck, jedoch bleibt der Kontrollstamm bei DOCA- und Salzgaben normoton (BEN-ISHAY et al. 1981).

Bei der genetisch bedingten Hypertonie beschränken wir uns auf die spontan hypertensiven Ratten (SHR). Bei anderen Rattenstämmen mit genetisch bedingter Hypertonie haben vergleichende Ergebnisse mögliche Unterschiede in den pathogenetischen Faktoren, die die Hypertonie begünstigen, aufgezeigt.

So unterscheiden sich New-Zealand-Ratten (PHELAN et al. 1976; SIMPSON et al. 1976; BOLLI et al. 1976), Milano-hypertensive Ratten (BIANCHI et al. 1974a, BIANCHI et al. 1976; BAER et al. 1976) und salzempfindliche Ratten vom Dahl-Stamm (DAHL et al. 1962; RAPP, 1982; MC CARTY et al. 1982) deutlich durch einen geänderten Wasser- und Elektrolythaushalt (BIANCHI et al. 1974b; DE

MENDONCA et al. 1980; GRESSON et al. 1974; PETTINGER et al. 1976; BIANCHI et al. 1973; FOX et al. 1976). Daher scheiden andere genetisch hypertone Rattenstämme im Vergleich mit spontan hypertensiven Ratten aus.

Spontan hypertensive Ratten (SHR)

AOKI (1963), AOKI et al. (1963) und OKAMOTO und AOKI (1963) gelang es, 1962 aus Wistar-Kyoto Ratten einen neuen Stamm zu züchten, der den Namen "spontan hypertensiv" erhielt. Die genetische Prädisposition, das deutliche Auftreten der Hypertonie und die pathologischen Veränderungen am Herz- und Gefäßsystem machen die spontan hypertensive Ratte bis heute zum besten Versuchstiermodell für die essentielle Hypertonie des Menschen (FRÖHLICH, 1982; TRIPPODO et al. 1981a).

Wistar-Kyoto Ratten (WKY)

Bereits 1958 wurde in Rattenkolonien Hypertonie beobachtet. Im Gegensatz zum Menschen war der systolische Blutdruck nur in 40-60% der Fälle erhöht, lag bei Werten von 140-160 mmHg und hatte keine Gefäßläsionen zur Folge. Durch konsequente Bruder-Schwester-Kreuzung der WKY wurde eine Inzuchtlinie aufgebaut, die heute noch besteht. Bereits in der 16. Filialgeneration zeigten sich bei den Tieren nach der 10. Lebenswoche folgende systolische Blutdruckwerte: für männliche Tiere $172 \pm 8,3$ mmHg, für weibliche Tiere $160 \pm 6,3$ mmHg. Die normotensiven Kontrolltiere hatten einen systolischen Druck von 135 mmHg (männliche Tiere) und 132 mmHg (weibliche Tiere) (OKAMOTO, 1969). AOKI (1963), AOKI et al. (1963) und OKAMOTO und AOKI (1963) bezeichneten diesen Rattenstamm, bei dem ohne Ausnahme eine hohe Neigung zu einer ausgeprägten Hypertonie mit daraus resultierenden pathologischen Veränderungen auftrat, als "spontaneously hypertensive rats" (SHR).

Stroke-Prone SHR (SHRSP)

Weitere Sublinien der WKY Ratten wurden von OKAMOTO et al. (1972) gezüchtet. Die Ausprägung der Hypertonie war beschleunigt und führte zu cerebrovasculären Erkrankungen, die mit dem englischen Wort "stroke" bezeichnet wurden. Die Symptome traten erst in der 23. Filialgeneration auf. Die genetische Disposition wurde durch entsprechende Kreuzungen verifiziert (YAMORI, 1974). In den verschiedenen Kolonien wurden aber auch Ratten beobachtet, die gegenüber Gefäßläsionen resistent waren. Diese Tiere wurden als "stroke-resistant SHR" bezeichnet.

ZENTRALE REGULATION DES BLUTDRUCKS MIT IHREN
EINFLÜSSEN AUF DIE ZENTRALEN UND PERIPHEREN ANTEILE DES
SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS IN DER HYPERTONIE DER
SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTE

Die Forschungsgebiete innerhalb der Hochdruckforschung haben sich deutlich verlagert.

Die Endorgane (z.B. Herz, Niere, Gefäße) des Blutdrucks sind Ausgangspunkt für weitergehende zelluläre und molekulare Untersuchungen einerseits; andererseits ist das zentrale Nervensystem (Hypothalamus, Hypophyse) mehr und mehr in den Mittelpunkt der Untersuchungen gerückt. Hierbei wird auch nicht mehr von "dem Kreislaufzentrum" gesprochen, sondern man bezieht sich auf ein longitudinales Organisationsprinzip, das vom Hirnstamm aus über hypothalamische, limbische und kortikale Areale verschiedene Kreislauffunktionen erfüllt. Die efferente Weiterführung erfolgt über das sympathische und parasympathische Nervensystem zu den Endorganen. Die Rückmeldung zum ZNS erfolgt einerseits durch die Rezeptorenerregung der peripheren Organe und den Barorezeptorenreflex bei gleichzeitiger Hormonabgabe in die Blutbahn, die ebenfalls als Rückkopplung ihre Information zum ZNS gibt (UNGER et al. 1984a; UNGER et al. 1985; CHALMERS, 1975).

Auswirkungen der zentralen Hemmung von noradrenergen
Neuronen und Auswirkungen der Stimulation des
Hypothalamus auf den Blutdruck von spontan hypertensiven
Ratten

Durch 6 Hydroxydopamin (6-OH-Dopamin) werden die noradrenergen Neurone zerstört, eine chemische Sympathektomie (VAPAATOLO et al. 1974; IKEDA et al.

1976; FUENTES et al. 1979; VAN DEN BUUSE et al. 1984; KUBO et al. 1978; PROVOOST et al. 1976; SALT et al. 1973). Intracerebroventrikuläre Injektionen von 6-OH-Dopamin verzögerten bei wenige Tage alten (VAN DEN BUUSE et al. 1984) und älteren (6 Wochen) spontan hypertensiven Ratten (KUBO et al. 1978) das Auftreten der Hypertonie. Als Folge wurde der Noradrenaliningehalt in der Hirnrinde, dem Hypothalamus und dem Hypocampus vermindert; ein deutlicher Dopaminschwund wurde nicht festgestellt (VAN DEN BUUSE et al. 1984).

Bei 5 Monate alten SHR wurde nach 6-OH-Dopamin Injektionen nur ein kurzfristiger Blutdruckabfall erreicht. Lokale Injektionen in die Chorda spinalis verminderten den Noradrenaliningehalt in den Neuronen, hatten aber keine Auswirkungen auf den Blutdruck (KUBO et al. 1978).

Neonatale Behandlung mit 6 Hydroxydopamin verhinderte bei SHR die Hypertonie; obwohl der Blutdruck im Vergleich zu normotonen WKY leicht erhöht war (PROVOOST et al. 1976). Es zeigte sich, daß nicht die hohe einmalige Applikation von 6-OH-Dopamin den Blutdruck deutlich reduzierte, sondern die mehrmalige Gabe von geringeren Teildosen (PROVOOST et al. 1976) bzw. hohen Dosen (VAN DEN BUUSE et al. 1984) den Blutdruck verminderte.

Durch elektrische Stimulierung des Hypothalamus konnte der Blutdruck bei SHR beeinflußt werden (BUÑAG et al. 1975). Übereinstimmend wurde festgestellt, daß nach der Stimulation der Blutdruck bei SHR anstieg und die Aktivität des sympathischen Nervensystems zunahm. Die SHR reagierten deutlich sensibler auf die Hypothalamusstimulation als die normotensiven WKY (BUÑAG et al. 1975; TAKEDA et al. 1978; JUSKEVICH et al. 1978).

Bedeutung des Katecholaminmetabolismus in verschiedenen
Kerngebieten und Arealen des zentralen Nervensystems bei
spontan hypertensiven Ratten

Um weitergehende Aussagen über die Beeinflussung der Hypertonie zu machen, wurden adrenerge und noradrenerge Kerngebiete im Hypothalamus, dem Hirnstamm, dem Nucleus tractus solitarius, der Medulla oblongata, dem Locus coeruleus, den Zellarealen A₁ und A₂ der Medulla oblongata untersucht (CHALMERS, 1975; NAGAOKA et al. 1977; NAGATSU et al. 1976; YAMORI et al. 1970; Felten et al. 1984).

Bedeutung der Tyrosinhydroxylase (TH) bei spontan
hypertensiven Ratten

YAMORI et al. (1970) fanden die TH-Aktivität im Hirnstamm von jungen und alten SHR unverändert. Hingegen ergaben die Messungen in der 3. bis 10. Lebenswoche bei SHR eine erhöhte TH-Aktivität im Corpus striatum und in der 5. bis 15. Lebenswoche erhöhte Enzymaktivität in Pons und Medulla (NAGAOKA et al. 1977). Die Aktivität der Tyrosinhydroxylase im Hypothalamus bei SHR wurde im Vergleich zu WKY von NAGATSU et al. (1976) unverändert gefunden.

Bedeutung von Dopamin und Dopamin- β -Hydroxylase (DBH)
bei spontan hypertensiven Ratten

In der Synthesekette wird durch die TH-Einwirkung Dopa gebildet, das weiter durch die Decarboxylase zu Dopamin umgeformt wird (STARKE, 1977).

Die Decarboxylase-Aktivität im Hirnstamm von jungen und alten SHR war deutlich gegenüber gleich alten WKY gemindert (YAMORI et al. 1970).

Nachdem Dopamin über Jahre lediglich als Präkursor für Noradrenalin und Adrenalin angesehen wurde, hat sich im Laufe des letzten Jahrzehnts die zusätzliche Bedeutung als Neurotransmitter im ZNS (VAN DEN BUUSE et al. 1984; FELTEN et al. 1984) und in der Peripherie herausgebildet (RACZ et al. 1986; KUCHEL et al. 1984).

Die Dopaminkonzentration im Mesencephalon und in der Hirnrinde war bei 5 (VAN DEN BUUSE et al. 1984) und 6 Wochen alten SHR (HOWES et al. 1984) deutlich erhöht und fiel dann mit zunehmendem Alter ab.

Die Existenz von zentralen und peripheren post- und präsynaptischen Dopaminrezeptoren wird diskutiert (STARKE, 1977). Man vermutet, daß im Bereich der glatten Muskelzellen Dopaminrezeptoren die Vasodilatation ermöglichen (LAPPE et al. 1986).

Bei SHR bewirkten intracerebroventriculäre Injektionen von Dopamin einen dosisabhängigen Blutdruckabfall (KAWABE et al. 1983), der durch Prämedikation eines Dopaminagonisten (Metoclopramid) begünstigt wurde.

Andere Dopaminagonisten (z.B. Bromcriptin, Lergotril) bewirkten bei SHR einen deutlichen Blutdruckabfall (SVED et al. 1979; SOWERS, 1981; TADEPALLI et al. 1983) und eine Reduktion der Herzfrequenz (TADEPALLI et al. 1983). Intracerebroventriculäre Injektionen von L-Dopa hatten bei stroke prone spontan hypertensiven Ratten keinen Einfluß auf den Blutdruck (SKOLASINSKA et al. 1982).

Über die Wirkungsweise von Dopaminrezeptoren besteht noch keine einheitliche Ansicht. Einerseits wird die zentrale Beeinflussung des Blutdrucks durch Dopaminrezeptoren in Betracht gezogen (BHARGAVA, 1983; TADEPALLI et al. 1983; SOWERS, 1981; CHIU et al. 1984), andererseits neigt man zu der Meinung, daß nur periphere Dopaminrezeptoren über die Senkung des peripheren Widerstandes den Blutdruck reduzieren können (MC COY et al. 1986; LAPPE et al. 1986).

Zentrale Wechselwirkungen mit anderen Hormonen oder hormonähnlichen Substanzen könnten die Dopaminrezeptoren in ihrer möglichen depressorischen Bedeutung ungünstig beeinflussen. Da Dopaminagonisten gleichzeitig Prolaktininhibitoren sind (SVED et al. 1979), spräche der erhöhte Prolaktinspiegel (SOWERS, 1981) bei spontan hypertensiven Ratten für eine reduzierte Dopaminrezeptorenaktivität (TADEPALLI et al. 1983), die eine Blutdruckerhöhung begünstigen könnte. Cyclo Leu-Gly, der Melanin Releasing hormon inhibiting factor, hemmt die Sensitivität der zentralen Dopaminrezeptoren bei spontan hypertensiven Ratten (BHARGAVA, 1983).

Hinzu kommt die Überlegung (BHARGAVA, 1983), daß die dopaminagonistische Wirkung am Herzen durch Erregung des vagalen Zentrums potenziert wird und so einerseits den Blutdruck senkt und andererseits die Herzfrequenz reduziert (TADEPALLI et al. 1983) oder an den sympathischen Neuronen die Freisetzung von Neurotransmittern, d. h. Noradrenalin hemmt.

Übereinstimmend wird die Aktivierung der Dopaminrezeptoren zur depressorischen Blutdruckregulation geordnet und weiter vermutet, daß durch die vorher aufgeführten Einflüsse dieses depressorische System gehemmt wird. Dies begünstigt die Entstehung der Hypertonie bei SHR. Es ist schwer möglich, die periphere Bedeutung der Dopaminrezeptoren in der glatten Muskulatur auszumachen.

Eine additive Wirkung mit α -Rezeptoren hat sich bislang nicht bestätigt (STARKE, 1977; KAWABE et al. 1983), wohl aber die vasodilatatorische Wirkung, die durch Dopaminrezeptoren vermittelt wird (MC COY et al. 1986; LAPPE et al. 1986).

In noradrenergen Neuronen wird Dopamin über die Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) zu Noradrenalin synthetisiert.

Die Ergebnisse über die Aktivität der DBH bei spontan hypertensiven Ratten sind nicht einheitlich. ELGHOZI et al. (1982) fanden die DBH-Aktivität in verschiedenen Kerngebieten und Hirnarealen von SHR gegenüber der gemessenen Enzymaktivität bei WKY in allen Altersstufen unverändert. Im Hypothalamus, Thalamus, Pons und Medulla bei 3 - 5 Wochen alten SHR (NAGAOKA et al. 1977), im Locus coeruleus, der Zellgruppe im Areal A₂ und der intermediolateralen Zellgruppe bei 5 Wochen alten SHR (NAKAMURA et al. 1978) und im Nucleus tractus solitarius bei 20. Wochen alten SHR war die DBH-Aktivität erhöht.

Im Gegensatz dazu fanden SAAVEDRA et al. (1978) in der 4. bis 14. Lebenswoche bei SHR eine erniedrigte Enzymaktivität in den Kerngebieten des Hypothalamus, des basalen Nucleus terminalis und dem Locus coeruleus (NAGATSU et al. 1976).

**Katecholamingehalt, Enzymaktivität der Phenyl-
ethanolamin-N-methyltransferase (PNMT) und die
Bedeutung von α - und β -Rezeptoren in den zentralen
Synapsen von spontan hypertensiven Ratten**

Um die Hypothese zu untermauern, daß die zentralen Anteile des sympathischen Nervensystems bei spontan hypertensiven Ratten in der prähypertensiven Phase durch erhöhte Transmitterfrei- und Umsetzung als pressorisches System die Hypertonie auslösen können, wurde der Noradrenaliningehalt in verschiedenen Hirnbereichen gemessen. Hierbei wurde meist zwischen jungen prähypertensiven und adulten hypertensiven Ratten unterschieden, um eine Relation zwischen Hormonkonzentration und Blutdruckveränderung in seiner Entwicklung zu ermitteln. Bei SHR wurde im prähypertensiven Stadium, d. h. bis zur 11. Lebenswoche, eine erhöhte Noradrenalinkonzentration in folgenden Hirnbereichen gefunden: hinteres Stammhirn (HOWES et al. 1984; WINTERNITZ et al. 1984), Mesencephalon, Cortex cerebri, Corpus striatum (HOWES et al. 1984),

Zellgruppe des Areals A_1 (FELTEN et al. 1984; WINTERNITZ et al. 1984), Locus coeruleus, hinterer Hypothalamus (WINTERNITZ et al. 1984) und Nucleus parabrachialis (FELTEN et al. 1984).

In dieser Altersgruppe wurde bei SHR ein erniedrigter oder unveränderter Noradrenaliningehalt gefunden im:

Hirnstamm (YAMORI et al. 1970) und Medulla oblongata (YAMORI et al. 1970; NOMURA et al. 1985), Mesencephalon, Pons (YAMORI et al. 1970), Hypothalamus (YAMORI et al. 1970; SAAVEDRA et al. 1978; VAN DEN BUUSE et al. 1984; GIANUTSOS et al. 1978), basaler Nucleus terminalis (SAAVEDRA et al. 1978) und Nucleus tractus solitarius (FELTEN et al. 1984; NOMURA et al. 1985).

Ab der 12. Lebenswoche wurde nur noch in der Cortex cerebri eine erhöhte NoradrenalinKonzentration gemessen (HOWES et al. 1984), die bereits vorher erwähnten Gebiete wiesen grundsätzlich in dieser Altersstufe verminderte Katecholaminkonzentrationen auf (NOMURA et al. 1985; FELTEN et al. 1984; WINTERNITZ et al. 1984; SAAVEDRA et al. 1978; GIANUTSOS et al. 1978).

CHALMERS et al. (1981) untersuchten bestimmte Zellgruppen in der Nähe des Nucleus tractus solitarius. Diese Zellgruppen C_{1-3} gehören nicht zu dem Areal A_1/A_2 . Dort konnten sie die PNMT finden, die Noradrenalin zu Adrenalin umformt. Es wird vermutet, daß Neurone, die Adrenalin enthalten, vom hinteren Hirnstamm zur Chorda spinalis angeordnet und auch im Hypothalamus zu finden sind (GIANUTSOS et al. 1978; MINSON et al. 1985).

Die Enzymaktivität der PNMT wurde bei 5 Wochen alten SHR in den verschiedenen Kerngebieten des ZNS im Vergleich zu WKY nur von NAKAMURA et al. (1978) unverändert gefunden.

Bei jungen SHR wurde in der Area A_1 bis zur 6., in der Area A_2 bis zur 10. Lebenswoche eine erhöhte PNMT Aktivität gemessen (SAAVEDRA et al. 1976; SAAVEDRA et al. 1978; GIANUTSOS et al. 1978). In der Area postrema schien die Enzymaktivität der PNMT unverändert (SAAVEDRA et al. 1978).

Die Enzymaktivität der PNMT war im Nucleus tractus solitarius ab der 9. Lebenswoche bei SHR erhöht (GIANUTSOS et al. 1978).

Durch Hemmung der PNMT bei 10 - 16 Wochen alten SHR konnte in der Area C₁₋₃ der Adrenalingehalt erniedrigt, die Dopaminkonzentration erhöht und der Blutdruck gesenkt werden (LIANG et al. 1982).

Im Bereich des Hypothalamus wurden bei SHR erhöhte Adrenalinkonzentrationen gefunden (GIANUTSOS et al. 1978). Sie waren bei SHR und SHR SP gegenüber dem Adrenalingehalt bei WKY um 30% erhöht (CHALMERS et al. 1981). In der Medulla oblongata wurde bei stroke prone SHR ein 32%-iger Anstieg der Adrenalinkonzentration in Neuronen gemessen (CHALMERS et al. 1981).

Die Vorstellung hat sich bestätigt, daß zentrale noradrenerge Neurone mit α - und β -Rezeptoren bestückt sind. Jedoch muß ihre Bedeutung in der Funktion der zentralen Blutdruckregulation und ihre Ansprechbarkeit für Rezeptoragonisten und -antagonisten geklärt werden (STARKE, 1977; CHALMERS, 1975; NOMURA et al. 1985; TAKAHASHI et al. 1980; BORKOWSKI et al. 1978).

Injektionen eines α -Sympathomimetikums (Phenylephrin) in den Hypothalamus bewirkten einen deutlichen Blutdruckabfall (TAKAHASHI et al. 1980). Weiterhin stellte man nach Injektionen mit markierten α_1 -Agonisten und α -Antagonisten (HUICHET et al. 1983) deutliche Konzentrationserhöhung der markierten Substanzen im Hypothalamus, Stammhirn und der Cortex cerebri (TAKAHASHI et al. 1980) fest. Dies läßt in den erwähnten Bereichen auf eine erhöhte α_1 -Rezeptorendichte schließen.

In Untersuchungen der Medulla oblongata (einschließlich Nucleus tractus solitarius) bei 4 - 12 Wochen alten SHR wurde die maximale Bindungskapazität (P_{max}) und die Dissoziationskonstante (K_D) von α_1 - und α_2 -Rezeptoren und ihren Rezeptoragonisten ermittelt (NOMURA et al. 1985). Während bei den α_1 -

Rezeptoren zwischen SHR und WKY ein ähnliches Verhalten zu erkennen war, K_D und B_{max} nahmen bei beiden mit dem Alter zu, zeigten die α_2 -Rezeptoren deutliche Unterschiede.

Bei WKY und SHR nahm B_{max} und K_D im Gewebe ab, jedoch waren die Werte der Dissoziationskonstante bei SHR in der 12. Lebenswoche deutlich niedriger, was für eine geringere Anzahl von Molekülen bei SHR gegenüber WKY spräche. Der geringe Wert von B_{max} bei SHR deutete darauf hin, daß trotz Gefäßwachstum die Gesamtzahl der α_2 -Rezeptoren bei SHR reduziert war (NOMURA et al. 1985). In Thrombozyten war die α_2 -Rezeptorendichte erhöht (MINUTH et al. 1983). HUTCHET et al. (1983) fanden im Bereich des Nucleus tractus solitarius bei 15 Wochen alten SHR eine deutliche Verringerung der α_1 -Rezeptoren, während die α_2 -Rezeptorendichte bei WKY und SHR gleich blieb. Clonidin als α_2 -Agonist und β -Antagonisten beeinflussten nach intracerebroventriculären Injektionen den renalen Sympathikus, wobei der Blutdruck gesenkt wurde und sich α -agonistisch die Natriurese erhöhte (KOEPEKE et al. 1986).

Intracerebroventriculäre Adrenalininjektionen bewirkten Bradycardie und Blutdruckabfall bei SHR (BORKOWSKI et al. 1978; BORKOWSKI et al. 1977).

Periphere Regulation des sympathischen Nervensystems bei spontan hypertensiven Ratten

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems in der Peripherie muß nicht generalisiert sein, sondern kann zum Beispiel im Gebiet der Nervi splanchnici und der Nieren erfolgen und somit den peripheren Widerstand erhöhen. Hierbei steht das sympathische Nervensystem in deutlicher Beziehung zum Renin-Angiotensin-System, da Noradrenalin über Renin- und Aldosteronsekretion den Elektrolyt- und Wasserhaushalt beeinflusst und umgekehrt (DISTLER, 1984; COLLIS et al. 1977; COLLIS et al. 1978; COLLIS et al. 1979; COOTE et al. 1977; SCHRAMM et al. 1982; KAWASAKI et al. 1982a; KAWASAKI et al. 1982b).

Auswirkung der Stimulierung und der Hemmung der
peripheren Anteile des sympathischen Nervensystems
und ihre Auswirkung auf den Blutdruck bei
spontan hypertensiven Ratten

Für die bestehende Hypertonie bei SHR können in der Peripherie folgende verschiedene Faktoren ursächlich beteiligt sein:

1. erhöhte humorale Vasokonstriktoreinflüsse
2. passive Strukturveränderungen der Blutgefäße
3. endogene Veränderungen der Reaktivität der glatten Gefäßmuskelzelle
(HOLLOWAY et al. 1973; FOLKOW et al. 1973; WEBB et al. 1981a; WEBB et al. 1981b).

Folge ist die Erhöhung des peripheren Widerstandes und eine Linksherzhypertrophie (NORESSON et al. 1982).

Die Innervation der Blutgefäße und die Katecholaminfreisetzung durch die Nebennieren ist eine wichtige Steuerungsfunktion des peripheren Nervensystems in der Beeinflussung der Herzleistung und des peripheren Widerstandes. Die Steigerung der Aktivität des sympathischen Nervensystems wird von verschiedenen Autoren bei SHR bestätigt (OKAMOTO et al. 1967; IRIUCHIJIMA et al. 1975; LOKHANDWALA et al. 1983; CHALMERS, 1975).

Nach Elektrostimulation der präganglionären und postganglionären Fasern des Sympathikus im cervicalen und abdominalen Bereich bewirkte bei jungen SHR eine Aktivitätssteigerung des Sympathikus, die proportional mit der Blutdruckerhöhung verlief (JUDY et al. 1976); Teiluntersuchungen des renalen Sympathikus bestätigten dies (COOTE et al. 1977; SCHRAMM et al. 1982; GATTONE et al. 1984; LUNDIN et al. 1983).

Die Stimulation des Levator palpebrae bei neugeborenen SHR mit Noradrenalin zeigte bis zum 19. Tag eine verzögerte Erregung der sympathischen Synapsen. Ab dem 41. Lebenstag war sie bei SHR gegenüber WKY erhöht (SMITH et al. 1982).

So erhöhte auch die elektrische Stimulation im Bereich der Nervi splanchnici nach Adrenalektomie bei SHR die Sympathikusaktivität (BORKOWSKI et al. 1983).

Zusammenfassend verdeutlichen die Untersuchungen, daß die Stimulation des sympathischen Nervensystems bei SHR immer zu höheren Amplituden führte, als sie bei normotensiven WKY möglich sind.

Die Hemmung noradrenerger Neurone trat durch 6-Hydroxydopamin (6-OH-Dopamin) ein (VAPAATOLO et al. 1974; SALT et al. 1973; PROVOOST et al. 1976; BERECEK et al. 1979; IKEDA et al. 1976). Bei SHR konnte durch chemische Sympathektomie mit 6-OH-Dopamin die Hypertonie nicht verhindert, aber deutlich gesenkt werden (VAPAATOLO et al. 1974; PROVOOST et al. 1976; IKEDA et al. 1976). Bei bereits etablierter Hypertonie und zusätzlicher bilateraler Adrenalektomie wurde jedoch der Blutdruck bei SHR nicht reduziert (VAPAATOLO et al. 1974; DE JONG et al. 1974).

Durch 6-OH-Dopamin wurde bei SHR weder der Widerstand noch die Reaktivität der Gefäße beeinflusst (BERECEK et al. 1979).

Durch Immunosympathektomie, das heißt Hemmung des "nerve-growth-factors" durch ein Immunserum, prägte sich die Hypertonie bei SHR nicht so stark aus, doch lag der systolische Wert 25% über dem Wert von immunosympathektomierten WKY. Der Gefäßtonus der behandelten SHR war gegenüber WKY erhöht (FOLKOW et al. 1972).

Die Folge der Sympathektomie war neben der Blutdrucksenkung ein reduzierter Noradrenalin-uptake im Herzen, das heißt, daß der re-uptake an Synapsen und im Gewebe vermindert war (SALT et al. 1973).

In Immunfluoreszenzuntersuchungen nach 6-OH-Dopamingaben wurde der Katecholamingehalt bei SHR in Gefäßen von Milz, Niere und Mesenterium vermindert gefunden.

Bedeutung der α - und β -Rezeptoren der Gefäße und die Barorezeptorenfunktion für die Hypertonie spontan hypertensiver Ratten

Bei SHR wird eine erhöhte Sympathikusaktivität vermutet, die sich einerseits in erhöhtem Plasmakatecholaminspiegel, und/oder erhöhter Sensitivität der glatten Gefäßmuskulatur auf Noradrenalin, andererseits durch erhöhte Katecholaminfreisetzung nach elektrischer Stimulation darstellen könnte. Dabei spielen die verschiedenen prä- und postsynaptischen Rezeptoren eine entscheidende Rolle. Ihre Stimulation oder Blockade kann weiteren Aufschluß über die Funktionstüchtigkeit des sympathischen Nervensystems bei spontan hypertensiven Ratten geben. Dabei soll nicht vergessen werden, daß die Rezeptoragonisten und -antagonisten eine wichtige pharmakologische Bedeutung in der Therapie der Hypertonie haben.

Hier soll aber nur die Funktion der Rezeptoren im Bezug auf die Hypertonie betrachtet werden, Rezeptoragonisten und Rezeptorenblocker sind dabei "nur Mittel zum Zweck". Die sonstige pharmakologische Bedeutung bleibt daher weitgehend unberücksichtigt.

Die Sensitivität für Katecholamine war im Gesamtgefäßsystem bei SHR erhöht (WALSH, 1983; LAIS et al. 1975; CHENG et al. 1980; FIELD et al. 1972).

Die radioaktiv markierten ^3H -Noradrenalin Aufnahme in Arterien war nach Gabe von 6-OH-Dopamin bei SHR erhöht (WEBB et al. 1981a). Durch transmurale elektrische Stimulation der Gefäßwand wurde die ^3H -Noradrenalinabgabe (ZSOTÉR et al. 1982; ZSOTÉR et al. 1983; WHALL et al. 1980) erhöht.

GALLOWAY et al. (1982) fanden die ^3H -Noradrenalinabgabe bei SHR aller Altersstufen gegenüber WKY erhöht. Die NoradrenalinKonzentration in den Schwanzarterien wurde bei SHR in der 6.-10. Lebenswoche erhöht gefunden.

In den Widerstandsgefäßen zeigte sich bei SHR ein höherer Gefäßtonus als bei WKY (WHALL et al. 1980).

In der Vena portae wurde durch niedrige elektrische Stimulation der Gefäßtonus und die ^3H -Noradrenalinabgabe bei 8-10 Wochen alten SHR erhöht (WESTFALL et al. 1984). Der bestehende Gefäßtonus war bei SHR gegenüber WKY gesteigert und konnte durch Gabe eines α -Antagonisten reduziert werden (WESTFALL et al. 1984).

Die Noradrenalinempfindlichkeit der Gefäße von SHR stand in deutlicher Abhängigkeit zur Kalziumkonzentration in den Gefäßen (SWAMY et al. 1980). Die Druckantwort auf exogenes Noradrenalin wurde in Mesenterialarterien durch Kalziumantagonisten gemildert (FIELD et al. 1972; TSUDA et al. 1984).

WEBB et al. (1981a) und WHALL et al. (1980) gingen davon aus, daß die Sensitivität für Noradrenalin an den Synapsen der Gefäße moduliert wird, sodaß durch Rezeptorantagonisten die Gefäße relaxieren und die Sensitivität für Noradrenalin aufgehoben wird (CAVARO et al. 1976).

Die Gabe von α -Antagonisten senken bei SHR den Blutdruck und den peripheren Widerstand (IRIUCHJIMA et al. 1975; IGARASHI et al. 1976; PEGRAM et al. 1984; RUDLEDGE et al. 1984).

Die Aktivierung der peripheren α -Rezeptoren bewirkt Vasokonstriktion (GRAHAM et al. 1982).

Im renalen Gefäßsystem wurde die maximale Bindungsfähigkeit B_{max} und die Dissoziationskonstante K_D für α_1 - und α_2 -Rezeptoren über ihre Rezeptorantagonisten bei SHR und WKY bestimmt. B_{max} des α_2 -Rezeptors war bei SHR gegenüber WKY erhöht, was für eine erhöhte α_2 -Rezeptorendichte in den Nieren spräche (GRAHAM et al. 1982; DI BONA et al. 1986).

Im Vas deferens wurde eine geminderte Anzahl von α_1 -Rezeptoren bei SHR ermittelt (DOCHERTY et al. 1985).

Es wird vermutet, daß α_2 -Rezeptoren extrasynaptisch angebracht sind, da durch Sympathektomie mit 6-OH-Dopamin die α_1 -Rezeptoren, nicht aber die α_2 -Rezeptoren betroffen sind und dann den Gefäßtonus bestimmen. Durch Adrenalektomie werden dann die α_2 -Rezeptoren betroffen, da keine zirkulierenden Katecholamine die Rezeptoren erreichen können (SAWYER et al. 1985; WARNOCK et al. 1986; MEDGETT et al. 1984).

MINUTH et al. (1983) fanden die α_2 -Rezeptoren in Thrombozyten erhöht und schließen eine generelle Erhöhung der α_2 Rezeptoren in verschiedenen Geweben bei SHR nicht aus.

Der vasokonstriktorische Mechanismus der glatten Muskelzelle wurde durch α - und β -Rezeptoren an der post- und präsynaptischen Membran vermittelt und Noradrenalin freigesetzt oder dessen Freisetzung gehemmt. Durch hohe Noradrenalinkonzentrationen im synaptischen Spalt kann ein negativer feedback Mechanismus über präsynaptische α -Rezeptoren eine weitere Noradrenalinabgabe hemmen.

Bei niederen Transmitterkonzentrationen im synaptischen Spalt werden über präsynaptische β -Rezeptoren durch positiven Feedback weiter Transmitter abgegeben und das Adenylatzykloasesystem der Muskelzelle aktiviert, das über weitere Schritte die Vasokonstriktion vermittelt.

Noradrenalin kann aber als Transmitter durch Adrenalin an präsynaptischen β -Rezeptoren verdrängt werden und somit die Blutdruckerhöhung bei spontan hypertensiven Ratten begünstigen (MAJEWSKI et al. 1981; ADLER-GRASCHINSKY et al. 1975; STARKE, 1977; MALATRAY et al. 1977).

Die Dichte der β -Rezeptoren in Gefäßen (BRUSCHI et al. 1984; LIMAS et al. 1984) und dem Herzen (LIMAS et al. 1978) nahm bei SHR von der 5. Lebenswoche an, ab.

Das prähypertensive Stadium schien bei SHR entscheidend für die Nervenbahnung des Sympathikus (KUBO et al. 1984; BUCHER et al. 1984), da Isoprenalin und markiertes ^3H -Noradrenalin eine höhere Gefäßsensitivität auslösten und bei jungen SHR durch β -Agonisten Tachycardie bewirkt wurde, aber die Noradrenalinempfindlichkeit deutlich gesteigert blieb (DAVY et al. 1985). Durch β -Blocker konnte zwar die Katecholaminfreisetzung an den Synapsen, nicht jedoch das Adenylatzyklasesystem im gleichen Maße gehemmt werden (BUCHER et al. 1984). Der cAMP Spiegel war also etwas erhöht. Die β -Rezeptoren modulieren das Adenylatzyklasesystem allerdings bei jungen SHR stärker als bei älteren SHR mit bereits etablierter Hypertonie (BUCHER et al. 1984).

BORKOWSKI et al. (1984) fanden die prähypertensive Beeinflussung des Blutdrucks in einer erhöhten Adrenalinempfindlichkeit (KUBO et al. 1984), die durch präsynaptische β -Rezeptoren moduliert wurde (KAWASAKI et al. 1982a; KAWASAKI et al. 1982b; KAWASAKI et al. 1984). Dabei wurde von BRUSCHI et al. (1984) darauf hingewiesen, daß nicht nur die reduzierte Dichte von β -Rezeptoren bei spontan hypertensiven Ratten, sondern das weitere Verhältnis von α - und β -Rezeptoren die Gefäßreaktivität verändert und die Sensitivität auf Katecholamine und ihre Rezeptoragonisten und -antagonisten bei SHR steigert, somit zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Hypertonie beitragen könnte (ASANO et al. 1982).

Es besteht die Möglichkeit, daß auch Dopaminrezeptoren an Gefäßen den Blutdruck in der Peripherie mitbeeinflussen.

Dabei nimmt man an, daß die Erregung der Dopaminrezeptoren die Vasodilatation in der Peripherie fördert (MC COY et al. 1986). Durch Dopaminagonisten sank der Gefäßwiderstand bei spontan hypertensiven Ratten, die Herzfrequenz wurde erhöht (LAPPE et al. 1986).

Die Barorezeptorenregulation bei SHR

Die Barorezeptorenregulation des Sinus aorticus erfolgt durch afferente Nerven zum Nucleus tractus solitarius und durch Umschaltung auf vagale Efferenzen (CHALMERS, 1975). Außerdem gibt es noch die intrarenalen vaskulären Barorezeptoren, die bei Druckerhöhung die Reninsekretion hemmen. Diese blieben durch Stimulation des renalen Sympathikus unbeeinflusst; die renale Autoregulation war unverändert (JUDY et al. 1976; SCHRAMM et al. 1982). NOSAKA et al. (1970 und 1972) und SAPRU et al. (1976) kamen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Barorezeptorfunktionen des Carotissinus bei SHR bereits an die Hypertonie adaptiert war. Zwar erhöhte sich die Sensitivität für Noradrenalin (NOSAKA et al. 1970), jedoch war das "resetting" bereits an höhere systolische Blutdruckwerte adaptiert.

Erst wenn diese Werte überschritten wurden, setzte der Baroreflex ein. YATES et al. (1980) fanden bei ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Carotis interna im Barorezeptorenfeld eine Verdickung der Adventitia mit Abnahme der elastischen Fasern, außerhalb dieses Feldes war der elastische Anteil höher. Man vermutete eine Degeneration im Bereich der Nerventerminale. Durch Stimulation des Baroreflex mit einer intracerebroventriculären Vasopressininjektion wurde bei normotensiven WKY der Vagotonus am Herzen erhöht, bei SHR gelang dies nicht (IZDEBSKA et al. 1982). Durch Vagotomie bei intakten Barorezeptoren wurde der Gefäßwiderstand in den Hintergliedmaßen bei SHR deutlich erhöht (HOKA et al. 1984). Während einerseits die Beteiligung der Barorezeptoren des Sinus caroticus an der Hypertonie als wahrscheinlich gilt (NOSAKA et al. 1970 und 1972; SAPRU et al. 1976), fanden LEE et al. (1984) andererseits nach Stimulation des Nervus glossopharyngeus eine Vasodilatation im Bereich der Hintergliedmaßen.

Die Tyrosinhydroxylase Aktivität in der Nebenniere
und anderen Geweben bei SHR

Die TH Aktivität war in den Nebennieren von SHR zwischen der 2. und 12. Lebenswoche erniedrigt (GROBECKER et al. 1975; SLOTKIN et al. 1975; NAKAMURA et al. 1977; GROBECKER et al. 1982).

Danach wurde sie bei SHR ab der 14. Lebenswoche gegenüber WKY erhöht gefunden (NAGATSU et al. 1971; NAGATSU et al. 1973; KATO et al. 1976; GROBECKER et al. 1982).

Im Ganglion cervicale superficiale und im Ganglion stellatum war die TH Aktivität bei SHR erniedrigt, im Ganglion coeliacum war sie in der 5. bis 22. Lebenswoche erhöht (NAKAMURA et al. 1977).

Im Vas deferens 16 Wochen alter SHR wurde eine erhöhte Enzymaktivität der TH festgestellt (KATO et al. 1976). In den Mesenterialgefäßen war sie unverändert (KATO et al. 1976), bzw. erniedrigt (NAGATSU et al. 1973).

Nach Adrenalectomie bei SHR stieg die TH-Aktivität im Mesenterium auf die Werte von WKY an, wobei der Blutdruck erniedrigt wurde (NAGATSU et al. 1973). Die Einwirkung von TH-Inhibitor Oudenone (NAGATSU et al. 1971; NAGATSU et al. 1973) konnte den Blutdruck bei SHR senken.

Durch β -Blocker blieb die TH-Aktivität im Ganglion cervicale superficiale und in den Nebennieren unbeeinflusst (DENORROY et al. 1981).

Durch Kochsalzgaben wurde die TH Aktivität in Mesenterialgefäßen erhöht (NAGATSU et al. 1975).

Die Bedeutung von Dopamin und die Enzymaktivität der
Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) im Plasma und verschiedenen
Geweben bei SHR

Die Rolle von Dopamin hat sich insofern gewandelt, daß man es nicht mehr allein als Präkursor für andere Katecholamine betrachtet, sondern es als Neurotransmitter neue Bedeutung gewinnt (FELTEN et al. 1984).

Dies ist der Grund, warum Dopamin in früheren Untersuchungen vernachlässigt wurde.

Der Dopamingehalt in der Nebenniere war bei 4 und 7 Wochen alten SHR unverändert, stieg dann weiter an und war gegenüber WKY erhöht (MAEMURA et al. 1982; KUCHEL et al. 1984).

Dopamin war im Herzen von 8-14 Wochen alten SHR erhöht (KUCHEL et al. 1984). Im Ganglion cervicale (GIANUTSOS et al. 1978) und in der Niere (KUCHEL et al. 1984) war die Dopaminkonzentration von der 4. Lebenswoche bei SHR gegenüber WKY erhöht.

NAGATSU et al. (1976) fanden bei 3 Wochen alten SHR eine erhöhte Dopamin- β -Hydroxylase Aktivität in den Nebennieren.

Dies steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von SLOTKIN et al. (1975), die sowohl den Katecholamingehalt als auch die Enzymaktivität bei SHR gegenüber WKY vermindert fanden.

In der 2. bis 14. Lebenswoche war die DBH-Aktivität bei SHR gemindert (GROBECKER et al. 1975; SLOTKIN et al. 1975; GROBECKER et al. 1982).

Von der 12. Woche an (ROIZEN et al. 1975) stieg dann die Aktivität der DBH auf erhöhte Werte (KATO et al. 1976; NAGATSU et al. 1971).

Die Messungen der DBH-Aktivität im Plasma ergaben erhöhte Werte bei SHR in der 3.-5. Lebenswoche (GROBECKER et al. 1975; NAKAMURA et al. 1978; NAGATSU et al. 1974; NAGATSU et al. 1976) und in der 12. Lebenswoche (ROIZEN et al. 1975). In der 16. Lebenswoche hatte sich die Enzymaktivität auf Vergleichswerte von normotensiven WKY reduziert (KATO et al. 1976).

Die DBH-Aktivität in den Mesenterialgefäßen war in der 3. Lebenswoche bei SHR erhöht (NAGATSU et al. 1976) und normalisierte sich bis zur 16. Lebenswoche (KATO et al. 1976). Im Vas deferens war die Enzymaktivität in der 16. Woche noch erhöht (KATO et al. 1976).

Durch β -Rezeptorenblocker wurde die DBH-Aktivität in den Nebennieren von SHR gesenkt, blieb aber im Plasma unverändert (DENORROY et al. 1981).

Durch Kochsalzgaben wurde die bereits reduzierte Aktivität der DBH bei SHR wieder gesteigert (NAGATSU et al. 1974).

Ebenso erhöhte Stresseinwirkung die DBH-Aktivität in Nebennieren, Vas deferens und Plasma bei SHR stärker als bei WKY (FUJITA et al. 1982).

Noradrenalin in Geweben und im Plasma von SHR

ROIZEN et al. (1975) berichteten über einen erhöhten Gesamtkatecholamingehalt bei 8 bis 12 Wochen alten SHR.

Demgegenüber stehen nun die Einzelergebnisse der NoradrenalinKonzentration in Nebennieren und Plasma in verschiedenen Altersstufen bei SHR. Erwähnenswert ist, daß Unterschiede in Katecholaminkonzentrationen auf verschiedenen Blutgewinnungsmethoden beruhen. Meistens wurde Gesamtblut durch Decapitierung gewonnen, bei der man eine zusätzliche Katecholaminerhöhung nicht ausschließen kann (PAK, 1981); Diese fällt bei kleinen Blutproben weg. Allerdings berichten FERRARI et al. (1981), daß bei hohem Blutverlust nur WKY mit hoher Katecholaminausschüttung reagieren und nicht SHR.

Während SLOTKIN et al. (1975) ein höheres Gewicht der Nebennieren bei normotensiven WKY fanden, wurde andererseits ein um 50% gesteigertes Nebennierengewicht bei SHR ermittelt (MAEMURA et al. 1982).

Der Noradrenalingehalt wurde bei 4 Wochen alten SHR einerseits unverändert (GROBECKER et al. 1975), andererseits am höchsten gefunden (MAEMURA et al. 1982). Es wurde auch berichtet, daß der Noradrenalingehalt bis zur 9. Lebenswoche anstieg (GIANUSOS et al. 1978) und erst nach der 12. Woche abfiel (ROIZEN et al. 1975).

Die Noradrenalinplasmakonzentrationen bei SHR blieben von der 5. Lebenswoche (ROIZEN et al. 1975) bis zum 4.-7. Lebensmonat (PAK, 1981; VLACHAKIS et al. 1980) erhöht. Andere fanden den Plasmanoradrenalingehalt bei SHR im Vergleich zu WKY unverändert (KUCHEL et al. 1984; RACZ et al. 1986; PICOTTI et al. 1982; FERRARI et al. 1981), bzw. in der prähypertensiven Phase erniedrigt (FERRARI et al. 1981). Normetanephrin, ein extraneuraler Metabolit von Noradrenalin, wurde bei 4-7 Monate alten SHR im Gesamtplasma gemessen und eine dreifach höhere Konzentration bei SHR als bei WKY gefunden (VLACHAKIS et al. 1980).

Im Ganglion cervicale superficiale wurde der Noradrenalingehalt in der 4. Woche als erhöht und mit steigender Tendenz gemessen (GIANUSOS et al. 1978).

Die Phenylethanolamin-N-methyltransferase (PNMT)- Aktivität und Adrenalinkonzentration in Nebenniere, Plasma und anderen Geweben bei SHR

Die Adrenalinkonzentration in den Nebennieren war bei 4 Wochen alten SHR erniedrigt (GROBECKER et al. 1975) und stieg mit zunehmenden Alter an (MAEMURA et al. 1982).

Andere fanden keine Änderung in der Adrenalinkonzentration in Nebennieren von SHR (RACZ et al. 1986).

FERRARI et al. (1981) fanden den Plasmaadrenalingehalt bei SHR zwischen der 3. und 8. Lebenswoche unverändert.

Andrerseits wurde eine erhöhte Adrenalinkonzentration im Plasma von 4 (NAKAMURA et al. 1978; GROBECKER et al. 1975) bis 7 Wochen (PAK, 1981) alten SHR ermittelt, ab der 13. Woche schien sie unverändert (PICOTTI et al. 1982), wurde aber auch bei 4-7 Monate alten SHR erhöht gefunden (NAKAMURA et al. 1978).

Im Ganglion cervicale superficiale war der Adrenalingehalt erst in der 4. und dann wieder in der 15. Lebenswoche erhöht (GIANUTSOS et al. 1978).

Diskussion

Die deutliche Beteiligung des sympathischen Nervensystems scheint ziemlich sicher.

So mäßigt 6-OH-Dopamin zwar die Blutdruckerhöhung bei SHR, kann sie aber nicht verhindern (VAPAATOLO et al. 1974; IKEDA et al. 1976; FUENTES et al. 1979).

Dies spricht für einen genetisch bedingten Defekt, der bereits postnatal in einer veränderten Transmitterfreisetzung in der glatten Muskulatur deutlich wird (SMITH et al. 1982).

Auch wenn die Ergebnisse über die Enzymaktivitäten und die Katecholaminkonzentrationen verwirrend sind, so stellt sich doch dar, daß in den Kerngebieten des sympathischen Nervensystems sowohl die Enzymaktivitäten als auch der Katecholamingehalt erhöht sind (NAKAMURA et al. 1978; NAGAOKA et al. 1977; WINTERITZ et al. 1984). Das gilt auch für die Gebiete in der Nähe des Nucleus tractus solitarius (CHALMERS et al. 1981; GIANUTSOS et al. 1978).

Dies könnte bedeuten, daß so die Umschaltung auf vagale Nervenbahnen durch sympathische Neurone beeinflußt werden und der Pressormechanismus über das Depressorsystem dominiert.

Außerdem können Wechselwirkungen mit anderen Hormonsystemen und hormon-ähnlichen Substanzen, wie im Falle des Dopamin, durch einen erhöhten Prolaktinspiegel gehemmt werden (SOWERS, 1981).

Aus zentral wirksamen α -Rezeptoragonisten wie Clonidin, Guanfacin und Guanthidin etc. (MINAMI et al. 1985; SMITH et al. 1985; LAL et al. 1985) wird bestätigt, daß zentrale α -Rezeptoren in der Peripherie Vasodilatation vermitteln (KOEPEKE et al. 1986). Die Erregung zentraler α -Rezeptoren senkt in der Peripherie den Blutdruck und die Herzfrequenz (BORKOWSKI et al. 1977; BORKOWSKI et al. 1978).

Die verminderte Anzahl zentraler α -Rezeptoren begünstigt die Hypertonie bei SHR (NOMURA et al. 1985).

Die geänderte Barorezeptorenfunktion im Sinus caroticus und aorticus scheint eine Adaption an den erhöhten Blutdruck bei SHR darzustellen. Die Barorezeptoren des Sinus aorticus und caroticus haben die Funktion bei erhöhtem Gefäßdruck (Schwellenwert) eine Gegenregulation auszulösen, indem die Herzfrequenz und der Sympathikotonus gesenkt wird. Dieser Vorgang wird als "resetting" bezeichnet. Das resetting setzt erst bei höheren systolischen Blutdruckwerten ein, was auch für eine Fehlsteuerung im Bereich des Nucleus tractus solitarius spräche (CHALMERS, 1975; NOSAKA et al. 1972).

In der Peripherie adaptiert das Gefäßsystem in der hypertensiven Phase an den erhöhten peripheren Widerstand (PRICE, 1986; ECCLESTON-JOYER et al. 1986; FOLKOW et al. 1972).

In der prähypertensiven Phase der SHR deutet der erhöhte Plasmakatecholamingehalt und die gesteigerte Enzymaktivität auf die erhöhte Sympathikusaktivität in der Peripherie hin (GROBECKER et al. 1975; GROBECKER et al. 1982; MAEMURA et al. 1982; NAKAMURA et al. 1978). Hier sind die Werte ebenso widersprüchlich wie im zentralen Nervensystem, dies ist wahrscheinlich mit der unterschiedlichen Wahl des Rattenunterstamms, der Methode und der

angewandten Messmethoden zu erklären (PAK, 1981). Deshalb muß man sich noch auf andere Untersuchungsgebiete stützen. Das Rezeptorverhalten an den Gefäßen zeigt deutliche Unterschiede zwischen SHR und WKY.

Über die Dopaminrezeptoren ist in erster Linie bekannt, daß ihre Stimulation den peripheren Widerstand senkt (MC COY et al. 1986). Ihre weitere Bedeutung in der Vasodilatation, aber auch ihre Hemmung in der Hypertonie, bedarf noch weiterer Forschung (LAPPE et al. 1986).

Die erhöhte Anzahl von α -Rezeptoren in Gefäßen könnte ein genetisches Merkmal bei SHR ohne jegliche Bedeutung sein, aber auch ein weiterer peripherer vasokonstriktorischer Faktor, der die Hypertonie, d.h. den erhöhten peripheren Widerstand, begünstigt (DI BONA et al. 1986; GRAHAM et al. 1982; MINUTH et al. 1983). Die β -Rezeptordichte nimmt mit zunehmenden Alter ab (BRUSCHI et al. 1984), sodaß einerseits dies Ausdruck für die zentrale Nervenbahnung in die Peripherie sein könnte, andererseits prähypertensiv das Adenylatzyklasesystem bei jungen Ratten stärker von β -Rezeptoren beeinflusst wird (BUCHER et al. 1984; KUBO et al. 1984; KAWASAKI et al. 1984).

Dies würde bedeuten, daß die auslösenden Noxen zu Beginn der Hypertonie andere sind als die Faktoren, die später die Hypertonie aufrechterhalten.

In der Regulation des peripheren Widerstandes spielt das Herz nicht die entscheidende Rolle. Durch Noradrenalin konnte keine Linksherzhypertrophie erreicht werden (NORESSON et al. 1982), der Noradrenalinturnover war nicht erhöht (LOUIS et al. 1969).

Man muß eher davon ausgehen, daß durch die Aktivität des zentralen und peripheren Sympathikus die Blutdruckerhöhung induziert wird. Weitere Faktoren wie Stress (MC CARTY, 1983) oder erhöhte Kochsalzzufuhr sowie geänderte Mechanismen im Kalziumhaushalt der glatten Gefäßmuskulatur können dann die Aufrechterhaltung des Blutdrucks erreichen. Durch vaskuläre Hypertrophie wird das Gefäßlumen deutlich gemindert, was zwangsläufig zum erhöhten Gefäßwiderstand und zur Blutdruckerhöhung führt (FOLKOW et al. 1972; PRICE, 1986).

Als mögliche Folge kehren die vormals strapazierten Mechanismen zum Normwert zurück, was für eine Adaptation des Organismus an die Hypertonie spräche. Dies verhindert aber nicht, daß zusätzliche Irritationen, wie Stress, den sensibilisierten Organismus besonders schädigen (FUJITA et al. 1982).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß bei SHR das zentrale sympathische Nervensystem in der prähypertensiven Phase die Hypertonie induziert. In der hypertonen Phase unterstützen andere Mechanismen die Sympathikusaktivität, wobei eine Sensibilisierung für die Katecholamineinwirkung bestehen bleibt und die Hypertonie durch exogene Einflüsse verschlimmert werden kann.

NEUROHORMONE, NEUROTRANSMITTER UND NEUROPEPTIDE IM ZENTRALEN NERVENSYSTEM UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE HYPERTONIE

Die bisher überschaubare Zahl der Neurotransmitter wie z.B. Serotonin, γ -Aminobuttersäure (GABA) und den Katecholaminen wird wahrscheinlich durch eine hohe Anzahl von Neuropeptiden ergänzt, die im ZNS wirksam werden könnten und als Neuromodulatoren ihre Funktion erfüllen (UNGER et al. 1984a). Daher bietet es sich an, die verschiedenen Hormone nicht nach ihrem Entstehungsort geordnet, sondern in ihren Wechselwirkungen zu anderen Wirksystemen zu beschreiben.

Bedeutung des antidiuretischen Hormons (ADH) für die Hypertonie bei spontan hypertensiven Ratten und seine Wechselwirkungen zu anderen blutdruckregulierenden Systemen

Neurophysin-Vasopressin wird in dem Nucleus supraopticus und dem Nucleus paraventricularis im Hypothalamus gebildet und über den Tractus supraopticohypophysialis in die Hypophyse abgegeben (KRAKOFF et al. 1985; SLADEK et al. 1986a).

In pathologisch-anatomischen Untersuchungen stellten AOKI et al. (1963) bereits bei spontan hypertensiven Ratten eine Hypertrophie der Hypophyse fest, den Vasopressingehalt fanden sie unverändert. Die ADH-Konzentrationen wurden in verschiedenen Bereichen des ZNS und im Plasma bei SHR unterschiedlichen Alters gemessen. In der 6.-28. Lebenswoche war der Vasopressingehalt im Hypothalamus, Hirnstamm (MÖHRING et al. 1980; RASCHER et al. 1982) und Chorda spinalis reduziert (GAIDA et al. 1985).

Die Konzentration des antidiuretischen Hormons war in der 6. bis 11. Woche in der Hypophyse erhöht und sank in der 14. Lebenswoche auf die Vergleichswerte

der normotensiven Tiere ab (RASCHER et al. 1982). Im Gegensatz dazu wurden auch unveränderte ADH-Werte ab der 5. Lebenswoche bei SHR gemessen, die mit dem Alter langsam anstiegen (CROFTON et al. 1978) und dann in der 28. Woche 26% über dem Wert der normotensiven Kontrollratten lagen (MÖHRING et al. 1980).

CROFTON et al. (1978) fanden die höchste ADH-Plasmakonzentration bei SHR in der prähypertensiven Phase. Dieser Wert fiel dann in der 8. Woche ab und verlief ab der 10. Woche gleich den Werten der WKY. Es wurde allerdings auch die maximale Erhöhung des Vasopressins im Plasma erst in der 28. Lebenswoche bei SHR gemessen (RASCHER et al. 1982).

Die Konzentrationen des antidiuretischen Hormons im Urin waren bei SHR in der 5.-10. Woche erhöht (CROFTON et al. 1978).

Um die Frage zu klären, ob ADH an der Blutdruckerhöhung ursächlich beteiligt ist, wurden die möglichen beeinflussenden Faktoren untersucht.

So stellten SLADEK et al. (1986b) einen steigenden Katecholamingehalt im Bereich des Nucleus supraopticus und Nucleus parabrachialis bei SHR im Alter von 5-18 Wochen fest. Dieser Anstieg verlief parallel zur Blutdruckerhöhung. Es wurde festgestellt, daß Noradrenalin einen stimulierenden Einfluß auf die ADH-Sekretion hat (BRUNNER et al. 1983). Die intraarterielle ADH-Injektion bei gleichzeitiger Zuführung von Noradrenalin bewirkte eine deutliche Vasokonstriktion. Die Sensitivität der Gefäße von SHR war gegenüber ADH erhöht (SUETA et al. 1983).

Die Einwirkungen von Vasopressin konnte bei 5 Wochen alten SHR den intrazellulären Kalziumgehalt in der glatten Muskelzelle stärker erhöhen als dies bei den Kontrolltieren möglich war (NABIKA et al. 1985).

Injektionen von ADH in den Nucleus tractus solitarius bewirkten Blutdruckerhöhung (IZDEBSKA et al. 1982) und Tachycardie (CASTO et al. 1985) bei SHR und Bradycardie bei WKY (IZDEBSKA et al. 1982).

Die Vasopressinsekretion wurde durch intracerebroventriculäre Strophantininjektionen gesteigert. Gleichzeitig erhöhte sich die Sympathikusaktivität und die Herzfrequenz (TAKAHASHI et al. 1984).

MÖHRING (1978) konnte mit einem ADH Antiserum den Blutdruck bei SHR deutlich senken. Dabei stellte er fest, daß Angiotensin II unabhängig von ADH agierte und durch unterschiedliche NaCl-Gaben beeinflusst wurde.

Dies wurde auch von SLADEK et al. (1986b) bestätigt, die durch Polyäthylenglycol Hypovolämie bei SHR induzierten und dadurch die ADH-Ausschüttung stimulieren konnten. Bei 6-8 Wochen alten SHR war die ADH-Abgabe deutlich erhöht, die Plasmareninaktivität wurde nur bei WKY gesteigert, bei SHR blieb sie unbeeinflusst.

Weiterhin bestätigten BRUNNER et al. (1983), daß die Vasopressinstimulation weitgehend unabhängig von Angiotensin II ablief. Angiotensin II-Infusionen und Converting enzym-Hemmer änderten den Plasmavasopressingehalt nicht, Noradrenalingaben erhöhten, Isoprenalinzufuhr erniedrigten ihn.

Vaspressin scheint in der Lage zu sein, die ACTH-Konzentrationen im Plasma bei SHR zu erhöhen, erfolgreicher als dies der Corticotropin-releasing-Faktor kann (HASHIMOTO et al. 1985; HATTORI et al. 1986; HATTORI et al. 1984). Grund hierfür könnte sein, daß der Corticotropin-releasing-Faktor durch endogene Opiatantagonisten (Tyrosin-MIF-1) blockiert und somit die zusätzliche Stimulation durch das antidiuretische Hormon nötig wird (KASTIN et al. 1986).

Die Konzentration des Corticotropin-releasing-Faktors (CRF) war in verschiedenen Gebieten des ZNS erniedrigt. Im Hypothalamus, Mesencephalon, Medulla oblongata, Cortex cerebri und der Hypophyse wurden bei 6 Wochen alten SHR geringere Konzentrationen gefunden (HASHIMOTO et al. 1985).

Der ACTH Gehalt im Plasma bei SHR gleichen Alters war gegenüber WKY erhöht, in der 11. Lebenswoche erniedrigt (HATTORI et al. 1986). Durch CRF-Infusionen konnte der ACTH Plasmaspiegel noch weiter erhöht werden.

ACTH Infusionen erhöhten den Plasmakortikosterongehalt nicht weiter bei SHR. Stresseinwirkung steigerte den Plasmagehalt der Kortikoide bei SHR viel stärker als bei WKY (DE VITO et al. 1981).

Aus diesem Verlauf wird deutlich, daß der CRF-Gehalt durch hemmende Einflüsse blockiert wird (KASTIN et al. 1986). Dadurch übernimmt das sympathische Nervensystem in der prähypertensiven Phase die Erhöhung des ACTH-Gehalts im Plasma, begünstigt durch die antagonisierende ADH-Wirkung (HATTORI et al. 1986). Dies bedeutet, daß die Verminderung des CRF-Gehalts im ZNS sekundär durch einerseits das aktivierte sympathische Nervensystem, andererseits durch antagonistische endogene Opiate verursacht wird.

Bedeutung des Prolaktin in der Hypertonie der spontan hypertensiven Ratten

Prolaktin steht in Wechselwirkung zu Dopamin.

Dopaminagonisten senkten den Prolaktinspiegel im Plasma und reduzierten gleichzeitig den Blutdruck (SVED et al. 1979; HUTCHINSON et al. 1981a; TADEPALLI et al. 1983). Hieraus wurde gefolgert, daß ein erhöhter Prolaktiningehalt durch seine inhibitorische Dopaminwirkung die Hypertonie begünstigt.

Ein Prolaktinantiserum senkte den Blutdruck bei spontan hypertensiven Ratten geringgradig (MILLS et al. 1985).

Der Prolaktiningehalt im Plasma stieg alterskorreliert deutlich an (IAMS et al. 1979; HODSON et al. 1981).

Stresseinwirkung ließ die Plasmaprolaktinkonzentration bei SHR auf das doppelte ihres Ausgangswertes ansteigen (IAMS et al. 1979; SOWERS et al. 1979).

Bedeutung von Serotonin und
 γ -Aminobuttersäure (GABA) für die Hypertonie
bei spontan hypertensiven Ratten

Serotonin wirkt als Neurotransmitter ähnlich wie Noradrenalin. Im zentralen Nervensystem sind die serotonergen Neurone hauptsächlich im Areal B angeordnet. Die Fasern verlaufen mit den noradrenergen Nervenfasern und können sowohl die Blutdruckhöhe als auch die Herzleistung mit beeinflussen (CHALMERS, 1975). Der Serotoningehalt stieg zwischen der 4. und 16. Lebenswoche bei SHR im Locus coeruleus, Nucleus parabrachialis und im dorsalen motorischen Kern des X. Gehirnnerven deutlich an.

Der Serotoningehalt in verschiedenen Bereichen des Gehirns lag bei SHR über den Werten der WKY. Nur im Nucleus tractus solitarius war die Serotoninkonzentration bei SHR erniedrigt und stieg dann bis zur 16. Lebenswoche auf die Vergleichswerte der WKY an (FELTEN et al. 1984).

Die Bindungskapazität der Serotoninrezeptoren in Hypocampus und Cortex cerebri frontalis zeigte bei SHR und WKY keine Unterschiede (CHIU et al. 1984).

Die Tryptophanhydroxylaseaktivität im Hypothalamus war in der prähypertensiven und frühen hypertensiven Phase deutlich erhöht (NAGAOKA et al. 1977), ebenso in Pons und Medulla (SMITH et al. 1979). Dort steigerte sich die Serotoninsyntheserate bei SHR um 80%.

Die zentrale 5-Hydroxytryptaminwirkung herbeigeführt durch intracerebroventriculäre Serotonininjektion erhöhte bei SHR dosisabhängig den Blutdruck. Vorherige Applikation eines Serotoninantagonisten verhinderte die Serotonin induzierte Blutdrucksteigerung (SUKAMOTO et al. 1984).

Elektrische Stimulation der Mesenterialgefäße in Anwesenheit von exogenem Noradrenalin und Serotonin potenzierte die Vasokonstriktion bei SHR. Die Autoren vermuteten, daß die Gefäßstimulation bei WKY über einen präsynaptischen negativen Feedback die weitere Noradrenalinfreigabe hemmt. Dieser Mechanismus schien bei SHR verändert. Postsynaptisch könnte bei spontan hypertensiven Ratten die potenzierte Wirkung von Noradrenalin und Serotonin die Vasokonstriktion begünstigen (KUBO et al. 1983; SU et al. 1985).

Ketanserin, ein 5-Hydroxytryptaminantagonist, senkte bei spontan hypertensiven Ratten den Blutdruck (PETTERSSON et al. 1985; GRADIN et al. 1985a).

Jedoch zeigte sich, daß durch Ketanserin nicht nur Serotoninrezeptoren sondern auch α -Rezeptoren gehemmt wurden.

Ein ausschließlicher 5-Hydroxytryptaminantagonist reduzierte den Blutdruck nicht (GRADIN et al. 1985a).

Die Gesamtzahl der Thrombozyten bei SHR war in der 12. Lebenswoche um 49% gegenüber den WKY und den SHR SP erhöht. Das Verhältnis zwischen freiem und gebundenem Tryptophan in Thrombozyten war bei SHR gesteigert (GUICHENEY et al. 1985). Dagegen fanden TOMITA et al. (1985) bis zur 40. Lebenswoche einen unveränderten Serotoningehalt in Thrombozyten.

γ -Aminobuttersäure (GABA) wirkt als inhibierender Transmitter im zentralen Nervensystem (UNGER et al. 1984b).

Die GABA-Rezeptorbindung nahm im Cerebellum und der Cortex cerebri bei SHR und normotensiven WKY von der 3. bis 20. Lebenswoche langsam zu. Die Rezeptorbindung für Benzodiazepine nahm auch bei beiden Rattenstämmen alterskorreliert zu. Eine periphere Wirkung am Herzen wurde bei diesen Untersuchungen nicht festgestellt (TUNICLIFF et al. 1984).

Die Stimulation der GABA-Rezeptoren durch Mucimol bewirkte einen deutlichen dosisabhängigen Blutdruckabfall bei SHR. Zeitversetzt reduzierte sich danach die Herzfrequenz und der Plasmaadrenalingehalt mit anschließender Sedation der Tiere. Das sympathische Nervensystem schien nicht in seiner Gesamtheit sondern nur partiell gehemmt zu sein.

Bedeutung der Neuropeptide für die Hypertonie der spontan hypertensiven Ratten

Es wurden bis jetzt über 40 Neuropeptide entdeckt.

Sie wirken mit anderen Transmittern im ZNS als Neuromodulatoren, dabei werden sowohl die endogenen Opiate als auch ihre Rezeptorenblocker Naloxon in ihrer Wirkung auf den Blutdruck betrachtet (UNGER et al. 1985).

Nachdem exogenes Morphin den Blutdruck bei SHR senken konnte, wurde in weiteren Untersuchungen der Gehalt der endogenen Opiate in verschiedenen Geweben gemessen (HUTCHINSON et al. 1981a).

In der Hypophyse war der β -Endorphingehalt bei SHR um das doppelte bis dreifache gegenüber WKY erhöht (HUTCHINSON et al. 1981a und 1981b).

Die Erhöhung wurde bei SHR SP bis zur 18. Lebenswoche gemessen (GAIDA et al. 1985). Die Dynorphinkonzentrationen waren bei SHR im Stammhirn und Hypophyse erniedrigt und in der Cortex cerebri, dem Diencephalon, Hirnstamm und der Chorda spinalis im Vergleich mit WKY unverändert (KOUCHICH et al. 1984).

Die Plasma- β -Endorphinkonzentration lag bei SHR unter den Werten der WKY (HUTCHINSON et al. 1981a und 1981b).

Der Dopaminagonist Bromocriptin senkte den Blutdruck und erhöhte die Plasma- β -Endorphinkonzentration bei SHR (HUTCHINSON et al. 1981a). Durch Clonidin, dem zentralen α -Agonisten, blieb der β -Endorphingehalt im Plasma unverändert, der Blutdruck bei SHR wurde gesenkt (GAIDA et al. 1984).

Der Methionin-Enkephalin-Gehalt im Ganglion coeliacum, in den Nebennieren und im Hypothalamus war bei SHR in der 4. bis 12. Lebenswoche deutlich gemindert (DI GUILO et al. 1979). Die Leucin-Enkephalinkonzentration war in der Nebenniere deutlich erniedrigt (DI GUILO et al. 1979) und stieg in den zentralen Bereichen von Hypophyse, Hypothalamus, Mesencephalon, Hirnstamm und Chorda spinalis gleichmäßig und mit zunehmendem Alter bei spontan hypertensiven Ratten und normotensiven Ratten an (GAIDA et al. 1985).

Die Leucin-Enkephalinsekretion wurde durch Katecholamine in der Nebenniere gehemmt, durch Denervierung wurde die Wirkung aufgehoben. Hierdurch wurde die erhöhte Syntheserate von Leucin-Enkephalin bei SHR und WKY nicht beeinflusst. Daraus folgerten KRAFT et al. (1984), daß der erniedrigte Leucin-Enkephalingehalt in den Nebennieren auf eine erhöhte Sekretion in der prähypertensiven Phase zurückzuführen wäre:

Clonidin beeinflusste den Leucin-Enkephalingehalt in den Nebennieren nicht (GAIDA et al. 1984).

Bei SHR wurde nach Einwirkung der Substanz P eine geänderte Thermoregulation festgestellt. Bei gleichzeitiger Kälteeinwirkung und Substanz P-Verabreichung reagierten normotensive Ratten mit Erhöhung der Körpertemperatur, spontan hypertensive taten dies nicht (RICHTER et al. 1982).

Der Plasmagehalt von Substanz P war in der 10. Lebenswoche bei SHR erniedrigt und reduzierte sich weiter bis zur 22. Lebenswoche. In der Nebenniere zeigten sich in den Altersstufen erhöhte Werte der Substanz P-Konzentration. Durch Stresseinwirkung wurden sie bei SHR erniedrigt, bei WKY erhöht (RATHSACK et al. 1983).

Injektionen der Substanz P in den Nucleus tractus solitarius bewirkten bei SHR eine leichte Blutdruckerhöhung und eine Steigerung der Herzfrequenz (CASTO et al. 1985).

Morphininjektionen konnten den Blutdruck bei SHR senken (HUTCHINSON et al. 1981a) und Naloxon, ein Endorphinantagonist, hob diese Wirkung wieder auf.

Im ZNS wurden nach exogenen Morphingaben erniedrigte Morphinkonzentrationen gemessen. Der Plasmamorphingehalt war gegenüber WKY unverändert. Die Morphingaben wirkten bei SHR stärker analgetisch als bei WKY (BHARGAVA, 1982).

Es wurde ebenfalls festgestellt, daß zu den endogenen Opiaten auch endogene Antagonisten existieren. Die Konzentrationen des Peptids Tyrosin-MIF-1 in Gehirn und Plasma ließ keine Unterschiede zwischen SHR und WKY erkennen. In 4 Stundenintervallmessungen mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie zeigten SHR bei jeder Messung eine erhöhte Immunreaktivität des Tyrosin-MIF-1 im Plasma (KASTIN et al. 1986). Es besteht die Möglichkeit, daß dadurch weitere Hormonsysteme blockiert werden können. Es ist wahrscheinlich, daß Tyrosin-MIF-1 den CRF hemmt. Um die Bedeutung dieses Peptids abzuschätzen, bedarf es noch weiterer Untersuchungen.

Als exogener Opiatantagonist wirkte Naloxon, daß nach Morphininjektionen die erfolgreiche Blutdrucksenkung bei SHR wieder aufhob (HUTCHINSON et al. 1981a). Postnatale Naloxongaben erhöhten bei SHR und WKY den Blutdruck (HAHN et al. 1982). Dagegen fanden STRAHLENDORF et al. (1982) im vergleichbaren Untersuchungszeitraum keine Beeinflussung des Blutdrucks durch Naloxon, gleichzeitig wurde der Katecholamingehalt im Mesencephalon und Hypocampus gesenkt.

Naloxon erhöhte den Vasopressingehalt in der Hypophyse und im Plasma von spontan hypertensiven Ratten, die renale ADH-Ausscheidung blieb unverändert (ROSELLA-DAMPMAN et al. 1985).

QUOCK et al. (1985) fanden bei anaesthesierten 12-15 Wochen alten SHR nach Naloxongaben einen dosisabhängigen Blutdruckabfall mit Reduzierung der Herzfrequenz.

Diskussion

Die Beteiligung des antidiuretischen Hormons ist durch die vorliegenden Ergebnisse sehr wahrscheinlich (CROFTON et al. 1978; RASCHER et al. 1982). Die Erhöhung der ADH-Konzentrationen im Plasma und der Hypophyse im prähypertensiven Stadium lassen mit den Studien von SLADEK et al. (1986a) darauf schließen, daß durch Einfluß der Katecholamine Vasopressin erst seine vasokonstriktorischen Eigenschaften voll wirksam werden lassen kann (BRUNNER et al. 1983). Dabei scheinen Wechselwirkungen zum Renin-Angiotensin-System in diesem Stadium eine untergeordnete Rolle zu spielen (MÖHRING et al. 1980). Während MÖHRING (1978) Vasopressin, das antidiuretische Hormon, als bedeutendes Pressorhormon ansieht, schließen andere Autoren die Möglichkeit aus, daß ADH allein die Hypertonie auslösen könnte (KRACKOFF et al. 1985).

Die Beeinflussung des Nucleus tractus solitarius durch ADH-Injektionen (IZDEBSKA et al. 1982; CASTO et al. 1985) läßt eher auf eine geänderte Barorezeptorenfunktion schließen, indem die depressorische Vaguswirkung unterdrückt wird.

Aus diesen Ergebnissen resultiert, daß die ADH-Wirkung bei SHR begünstigend auf die Hypertonie wirkt, sie aber wahrscheinlich nicht allein auslösen könnte. Das sympathische Nervensystem verstärkt möglicherweise gerade in der prähypertensiven Phase die Vasopressinwirkung.

Die Beteiligung von Prolaktin an der Entstehung der Hypertonie bei SHR spielt eine untergeordnete Rolle. Es verstärkt sich der Eindruck, daß Prolaktin in seiner inhibierenden Wirkung auf Dopamin (TADEPALLI et al. 1983) bei der Aufrechterhaltung der Hypertonie beteiligt ist. Kame Prolaktin als pathogenetischer Faktor in Frage, so hätte das Prolaktinantiserum bei SHR Normotonie bewirken müssen (MILLS et al. 1985). Im übrigen wird nicht ausgeschlossen, daß ein hoher Prolaktin Gehalt im Plasma bei 28 Monate alten SHR pathogenetisch durch Mammatumoren entsteht (IAMS et al. 1979).

Prolaktin steht mit Dopamin in Wechselwirkung und nimmt so Einfluß auf den Blutdruck. Durch Stress steigert sich der Plasmaprolaktiningehalt bei SHR (SOWERS et al. 1979). Diese Ergebnisse lassen sich als Folgen der Hypertonie bzw. als Adaptation an Hypertonie verstehen, nicht aber als die ursächliche Beteiligung an der Entstehung der Hypertonie.

Es ist unbestritten, daß Serotonin synergistisch zu Noradrenalin wirkt. Ob die alleinige vasopressorische Wirkung ausreicht den Blutdruck zu steigern, ist fraglich. Allerdings spricht die gesteigerte Syntheserate von Serotonin im ZNS in der prähypertensiven Phase (NAGAOKA et al. 1977; SMITH et al. 1979), für eine Mitbeteiligung an der Entstehung der Hypertonie. Die zentrale Wirkung des sympathischen Nervensystems wird durch die erhöhte Serotoninsynthese (FELTEN et al. 1984) synergistisch beeinflusst.

In der Peripherie scheint die 5-Hydroxytryptaminwirkung widersprüchlich, da durch Serotoningaben zwar Gefäßkontraktion ausgelöst (KUBO et al. 1983), durch reine Serotoninrezeptorantagonisten aber keine Gefäßrelaxation erzeugt werden kann (GRADIN et al. 1985a). Serotonin könnte an den Synapsen eine modulatorische Wirkung haben, da bei gleichzeitiger Hemmung der α - und Serotoninrezeptoren eine potenzierte Vasodilatation eintritt (GRADIN et al. 1985a). Serotonin kann wahrscheinlich post- und präsynaptisch mit Noradrenalin den Gefäßtonus erhöhen, ein postsynaptischer negativer Feedback wie er bei WKY zur Vasodilatation führt, scheint zu fehlen. (SU et al. 1985; KUBO et al. 1983).

Der erhöhte Serotoningehalt in Thrombozyten und die gesteigerte Thrombozytengesamtzahl läßt sich nicht ohne weitere Untersuchungen interpretieren. Bei älteren SHR spricht die erhöhte Serotoninsynthese für das Reparatursystem der Gefäße, das bei zunehmenden Endothelschäden aktiviert wird (TOMITA et al. 1985).

Um die Zusammenhänge zwischen GABA und dem sympathischen Nervensystem beurteilen zu können, bedarf es noch weiterer Forschungen. Eine synergistische Wirkung von GABA und Teilen des sympathischen Nervensystems scheint möglich (UNGER et al. 1984b). Ob bereits eine Änderung bei den GABA-Rezeptoren im hypertensiven Stadium vorliegt, benötigt weitere Klärung. Nach TUNICLIFF et al. (1984) lassen sich im Rezeptorverhalten keine Unterschiede zwischen normotonen und hypertonen Ratten erkennen.

Es sind sicher noch nicht alle Wechselwirkungen zwischen den endogenen Opiaten und anderen Hormonsystemen beschrieben. Ebenso vielfältig wie diese Neuropeptide kann ihre Einflußnahme auf den Blutdruck sein. Prolaktinhemmer und Dopaminagonist Bromcriptin kann den β -Endorphinspiegel senken (HUTCHINSON et al. 1981a).

Der Endorphinantagonist Naloxon steigert bei spontan hypertensiven Ratten den ADH-Gehalt in der Hypophyse und im Plasma (ROSELLA-DAMPMAN et al. 1985) und senkt den Katecholamingehalt im Gehirn (STRAHLENDORF et al. 1982). Diese Ergebnisse sprechen für die vielfältigen Wirkungen der endogenen Opiate bzw. Neuropeptide. Man muß auch in Betracht ziehen, daß ein Teil der Neuropeptidwirkungen depressorisch bzw. pressorisch die Hypertonie und ihr Auftreten beeinflussen (KASTIN et al. 1986). So könnte die morphinbedingte Blutdrucksenkung (HUTCHINSON et al. 1981a) ein Hinweis auf die zentrale endogene Opiatverarmung sein, die nur unzureichend das aktivierte Sympathikussystem antagonisieren kann. Ebenso besteht die Möglichkeit, daß durch die vermehrte Bereitstellung pressorischer Neuropeptide die Hypertonie so begünstigt wird, daß Naloxon diese Wirkung hemmt und so der Blutdruck gesenkt werden kann (QUOCK et al. 1985).

Über die verschiedenen Wirkungsweisen der Neuropeptide ist sicher noch nicht genug bekannt, um das volle Ausmaß ihrer Auswirkung auf den Blutdruck beurteilen zu können. Ihre Beeinflussung anderer Hormonsysteme und Transmitter wird nicht bestritten. Inwieweit diese Neuromodulatoren die Hypertonie pathogenetisch begünstigen können oder die Aufrechterhaltung der Hypertonie ermöglichen, kann nicht abschließend beurteilt werden.

BEDEUTUNG DES RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEMS BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN

Das Renin-Angiotensin-System gehört zu einem wichtigen Regelmechanismus, der sowohl den peripheren Widerstand, das Plasmavolumen, die Elektrolytkonzentrationen im Extra- und Intrazellulärraum, als auch den Blutdruck beeinflusst (PEACH, 1977).

Das Enzym Renin wird nicht nur im juxtaglomerulären Apparat der Niere gebildet, sondern auch in Blutgefäßen anderer Gewebe ist eine Renin ähnliche Substanz in Adventitia oder Media lokalisiert.

In der Niere wird das Renin in den Zellen des juxtaglomerulären Apparates - dessen Zellen eng mit den glatten Muskelzellen der Gefäße verwandt sind - synthetisiert und dann in das renale Venen- und Lymphsystem abgegeben. (DAVIS et al., 1976).

Die Messung der Plasma-Renin Aktivität im peripheren bzw. arteriellen Blut, kann immer nur eine kurzfristige Aussage über die Reninsekretion sein. Sie wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, z.B. durch einen verzögerten Reninabbau in der Leber.

Unter physiologischen Bedingungen wird ein Blutdruckabfall bzw. ein Plasmavolumenverlust als afferentes Signal an die Macula densa und den renalen Gefäßrezeptor gegeben. Weitere wichtige Signale sind geringer glomerulärer Kapillardruck, geringe Na^+ - und Cl^- -Filtration und tubuläre Konzentration, die in der Macula densa die - Reninsekretion stimulieren. Die Volumenreduktion löst über den Dehnungsrezeptor der afferenten Arteriole ebenfalls einen Reiz aus. Durch das Converting enzyme wird Renin in Angiotensin I und weiter in das vasokonstriktorisches Angiotensin II

transformiert. Angiotensin II spielt eine wesentliche Rolle bei der Aldosteronausschüttung. Durch Aldosteron wird die Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus und eine Retention von Natrium im Körper gefördert. Das erhöhte Plasmavolumen und erhöhte Ionenkonzentration im Plasma hemmen durch Feedback die weitere Reninsekretion. Die Reninsekretion wird auch durch die renalen sympathischen Nerven, die an glatten Muskelzellen des juxtaglomerulären Apparates enden, beeinflusst. Eine höhere Aktivität im vegetativen Nervensystem hat dann auch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zur Folge (PEACH, 1977; DAVIS et al. 1976; Laragh et al. 1972)

Die renale Renin-Aktivität wurde bei spontan hypertensiven Ratten und ihrem normotonen Kontrollstamm gemessen (SOKABE, 1966). Nach Befunden von SOKABE (1966) fällt die Reninaktivität ab der 15. Lebenswoche bei den spontan hypertensiven Ratten ab. SHIONO et al. (1975) fanden eine maximale Erhöhung der in vitro gemessenen renalen Reninaktivität vor der manifesten Hypertonie, in der 5. Lebenswoche.

Eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität wurde bei jungen SHR ermittelt, die sich beim Auftreten der Hypertonie normalisiert (BARRETT et al. 1976), um dann auf subnormale Werte abzufallen. (SEN et al. 1972; SAITO, 1976; SAITO et al. 1975 VINCENT et al. 1976).

Die Plasma-Renin-Aktivität zeigte sich bei Untersuchungen von SHIONO et al. (1975) bei SHR bis zur 30. Lebenswoche gemindert, bis zum 12. Lebensmonat normal bis subnormal (KOLETZKY et al. 1970).

Im Zusammenhang mit dem Renin-Angiotensin-System wird nun weiterhin die Bedeutung lokal, d.h. sowohl in der Niere als auch in der Gefäßwand bzw. der glatten Muskulatur (GARST et al. 1979; SWALES, 1979; KAWASAKI et al. 1982a)

und zentral, also in verschiedenen Hirnregionen (BARRY et al. 1984; KOBAYASHI et al. 1985; HOFFMAN et al. 1977; CASTO et al. 1985) diskutiert.

Eine übergreifende Rolle spielen dabei die Converting enzyme-Hemmer, z. B. CAPTOPRIL (CUSHMAN et al. 1980).

Die blutdrucksenkende Wirkung der Converting enzym-Hemmer ist unbestritten (ANTONACCIO et al. 1980; ANTONACCIO et al. 1979; LAI et al. 1981; UNGER et al. 1984c; UNGER et al. 1979).

Durch Nephrektomie bei spontan hypertensiven Ratten konnte die zentrale Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems und die lokale, in der glatten Gefäßmuskulatur, nachgewiesen werden (HUTCHINSON et al. 1980). Dabei wurde die Serum-converting enzyme-Aktivität gesenkt und die Plasma-Renin-Aktivität gesteigert. Die Sympathikusaktivität blieb unverändert. (LAI et al. 1981).

In verschiedenen Bereichen des Gehirns wurde der Renin-und Angiotensinogengehalt bestimmt. (NAKRUSE et al. 1985; INAGAMI et al. 1984; PLUNKETT et al. 1985). In der Neuro- und Adenohypophyse zeigten sich erhöhte Reninwerte, im Gebiet des Hypocampus eine erniedrigte Reninaktivität gemessen.

In den Mikrogefäßen des Gehirns von 4 Wochen alten spontan hypertensiven Ratten wurde eine erniedrigte Aktivität des Converting enzymes gemessen. (KOBAYASHI et al. 1985).

Intracerebroventriculäre Injektionen von Angiotensin II bei SHR bewirkten Blutdruckerhöhung, erhöhte Ansprechbarkeit der Gefäße auf Vasokonstriktoren, erhöhte Vasokonstriktion durch das sympathische Nervensystem (HOFFMAN et al. 1977). Injektionen in den Nucleus tractus solitarius ließen sowohl den Blutdruck als auch die Pulsfrequenz ansteigen. (CASTO et al. 1985).

Die Angiotensin II-Bindungsfähigkeit war bei SHR erhöht. Dadurch scheint ein Einfluß auf die zentrale Kreislaufregulation möglich (PLUNKETT et al. 1985).

Die lokale Bedeutung von Angiotensin II wurde in vivo und in vitro untersucht. (KAWASAKI et al. 1982a; KAWASAKI et al. 1982b; MUELLER et al. 1985; COUTURE et al. 1980). Die Sensitivität aller untersuchter Gefäße auf Angiotensin II war bei den SHR erhöht, bei normaler Reninproduktion. Durch Angiotensingaben wurde eine deutliche Erhöhung des peripheren Widerstandes feststellbar.

In den Mesenterialgefäßen wurde die vorherige (Angiotensin-bedingte) Vasokonstriktion durch Noradrenalingaben verstärkt (CLINE, 1985), durch den Angiotensinantagonisten Saralasin gemindert. (KAWASAKI et al. 1982a; KAWASAKI et al. 1982b).

Die Dichte der Angiotensin II-Rezeptoren in den Mesenterialgefäßen war bei 4-6 Wochen alten spontan hypertensiven Ratten erhöht. In der 12. Lebenswoche hatte die Rezeptordichte abgenommen (SCHIFFRIN et al. 1984).

Diskussion

Eine Auswirkung auf die Reninsekretion haben bestimmte Anästhesien, Stress und eklatanter Blutverlust (MATSUNAGA et al. 1975; DAVIS et al. 1976; VINCENT et al. 1976). Als weitere mögliche Beeinflussung kommt die Blutgewinnung in Betracht. SEN et al. (1972) halten bei der Ratte Blutproben von 0,5 bis 1 ml für vorstellbar. Auch abhängig von der Narkoseart - ob Äther- oder Pentobarbitalnarkose - können sich Änderungen in der Reninsekretion zeigen, wobei Äthernarkose die Reninsekretion erhöht.

Die lokale Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems auf den peripheren Widerstand spielt insofern eine wichtige Rolle, als Angiotensin II deutliche Vasokonstriktion bewirkt, die Ansprechbarkeit der Gefäße auf andere

Vasokonstriktoren erhöht und weitergehend sowohl das Nebennierenmark als auch das Prostaglandinsystem aktiviert. (MUELLER et al. 1985; PEACH, 1977, DAVIS et al. 1976).

Die ursprüngliche Bedeutung des renalen Renin-Angiotensinsystems hat sich geändert. Nachdem man Renin und Angiotensin auch im Gehirn (NARUSE et al. 1985; HERMAN et al. 1984; PLUNKETT et al. 1985) und anderen Geweben (KAWASAKI et al. 1984) gefunden hat. Die zentrale Angiotensingabe reduziert bei SHR die Wasseraufnahme (DI NICOLANTINO et al. 1982). Zentrale Applikation von Converting enzyme-Hemmer ändern bei SHR die Sensitivität für Noradrenalin und kann über eine Änderung des Baroreflexes insgesamt die Sympathikusaktivität mindern (BERCEK et al. 1987).

Daraus läßt sich schließen, daß das extrarenale Renin-Angiotensinsystem aktiv die pressorische Wirkung des Sympathikus unterstützt. Durch zentrale Renin-Angiotensinsystemhemmung wird auch der Sympathikus mitbeeinflusst (ANTONACCIO et al. 1980).

BEDEUTUNG DER MINERALO- UND GLUCOCORTICOIDE IN DER NEBENNIERENRINDE SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN

Die histopathologische Untersuchung der Nebenniere spontan hypertensiver Ratten zeigte vergrößerte Bereiche der Zona fasciculata und reticularis. (NICKERSON et al. 1979). Besonders in der prähypertensiven Phase wurde eine erhöhte Enzymaktivität gemessen (OKAMOTO, 1969). In fetalen Nebennieren von SHR wurde eine erhöhte DNA-Synthese festgestellt. (TAIRA, 1974). Morphometrisch besaßen die Zellen der Zona fasciculata mehr Fetttropfen und Golgifelder. Durch Behandlung mit Reserpin wurden diese Veränderungen deutlich reduziert. Um die Bedeutung der Nebennierenrindenhormone in der Hypertonie einzuordnen, wurde adrenaletomierten spontan hypertensiven Ratten Aldosteron infundiert (KENYON et al. 1981). Als Folge stieg der Blutdruck an.

Bei adrenalectomierten SHR ohne zusätzliche Aldosterongaben verminderte sich der systolische Wert.

Durch frühzeitige Adrenalectomie wurde das Auftreten der Hypertonie bei SHR verhindert, (OKAMOTO, 1969) anschließende Aldosteroninfusionen bewirkten Blutdruckanstieg und eine Erhöhung der Plasma-Natrium-Konzentration.

Physiologische Mineralocorticoidgaben erhöhten den Blutdruck nicht (RUCH et al. 1984).

Die Plasma-Aldosteron-Konzentration und die Mineralokortikoid-Sekretion wurden entweder bei jungen SHR als erniedrigt (MOLL et al. 1975; FREEMAN et al. 1975; WILLIAMS et al. 1982) und bei älteren als normal angesehen, oder erst eine Erhöhung ab der 12. Lebenswoche beobachtet (IAMS et al. 1979; KOMANICKY et al. 1982).

Die Bindungsfähigkeit der Mineralo-Rezeptoren für Aldosteron zeigte keine Unterschiede zwischen SHR und WKY (FELDMAN 1974).

Detaillierte Untersuchungen von FARMAN und BONVALET (1985) bestätigten, daß nur in Markkanälchen von SHR eine höhere Bindungskapazität für Aldosteron bestand. Auf die Gesamtnierenmasse bezogen sind dies 5 bis 10%. Die Bindungskapazität der Mineralo-Rezeptoren war unabhängig vom Blutdruck. Die Natriumrückresorption im distalen Tubulus war bei spontan hypertensiven und normotensiven WKY (ihren direkten Kontrolltieren) höher als bei der normalen Wistar-Ratte. Gaben eines Aldosteronantagonisten senkte bei SHR den Blutdruck und den Natriumgehalt in der Iliopsoasmuskulatur (TRACHEWSKY et al. 1985).

Diskussion

Aldosteron wird durch ACTH und Angiotensin II stimuliert, fördert die Kaliumausscheidung sowie die Natrium- und Wasserretention und führt so zu einer Volumen- bzw. Blutdruckerhöhung (PEACH, 1977; LARAGH et al. 1972).

Untersuchungen zur Aldosteron-Plasma-Konzentration in der prähypertensiven Phase (MULLINS et al. 1982), konnten die Ergebnisse aus der hypertensiven Phase nur insofern verdeutlichen, daß eine starke, übergeordnete Stimulation via Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zur Hypertonie führt, der Hormonspiegel sich aber kompensatorisch in der etablierten Hypertonie normalisiert. (TAIRA, 1974; FREEMAN et al. 1975).

Die Zellproliferation der fetalen Nebennierenrinden spontan hypertensiver Ratten spricht für einen übergeordneten Einfluß der Hypophyse (WESSELS et al. 1973; NISHIKAWA et al. 1978; MC MURTRY et al. 1981a).

Weitergehend ist zu beachten, daß Aldosteron durch die Natriumretention einen deutlichen Einfluß auf den Zellstoffwechsel und die Volumenerhöhung hat (TRACHEWSKY et al. 1985).

Aldosteron ist dadurch in der Lage, den peripheren Widerstand bei spontan hypertensiven Ratten zu erhöhen. (FARMAN et al. 1985).

Bedeutung der Glukokortikosteroide für die Hypertonie

OKAMOTO et al. (1963) fanden bei SHR eine hypertrophierte Hypophyse und einen erhöhten ACTH Gehalt. Dies bestätigte WEXLER (1980) und ermittelte als Konsequenz eine gesteigerte Glukokortikoidsynthese.

Dies wurde von anderen Autoren nicht bestätigt. Sie fanden keine Veränderungen in der Nebennierenrinde bei SHR (YAMORI et al. 1973; FREEMAN et al. 1975).

Nach ACTH-Gaben wurde lediglich ein vermindertes Progesteron-Desoxykortikosteron-Verhältnis beobachtet (YAMORI et al. 1973).

Hingegen beobachteten RUCH et al. (1984), daß nach Ätherstress bei spontan hypertensiven Ratten der Blutdruck proportional mit der Glukokortikoidkonzentration im Plasma anstieg. ACTH-Gaben bewirkten eine um das 8-fach gesteigerte Steroid-Synthese. Weiterhin bewirkten Beta- und Dexamethason (STERN et al. 1983) deutliche Blutdruckerhöhung. Durch vorherige Gabe eines β -Rezeptorenblockers konnte dies verhindert werden (RUCH et al. 1984).

Stress verursachte bei spontan hypertensiven Ratten eine normale bzw. erniedrigte Glukokortikoidausschüttung im Vergleich zu WKY (YAMORI et al. 1973).

IAMS et al. (1979) stellten bei 28 Wochen alten SHR ein Ansteigen des Kortikosteron- und des Desoxykortikosteronspiegels fest.

Andere Zwischenprodukte wie 18-OH-11-Desoxykortikosteron und Kortikosteron, 18-OH-Desoxykortikosteron erschien bei spontan hypertensiven Ratten erniedrigt. (MOLL et al. 1975; KOMANICKY et al. 1982).

Im Urin von männlichen und weiblichen SHR wurde 19-Nor-Desoxykortikosteron nachgewiesen, bei WKY fand man dieses Abbauprodukt nicht. (DALE et al. 1982). 19-Nor-Desoxykortikosteron bewirkt eine um 5 mal höhere Natriumretention als Desoxykortikosteron und steigt bei SHR mit dem Alter an. Die Biosynthese von 19-Nor-Desoxykortikosteron geht vom Desoxykortikosteron der Nebennierenrinde aus, wobei das Endprodukt außerhalb der Nebenniere gebildet wird (MELBY et al. 1985; DALE et al. 1982).

Diskussion

Für eine Beteiligung von Nebennierenrindensteroiden an der Hypertonie der SHR kommen hauptsächlich Störungen im Hormonmetabolismus in Betracht (YAMORI et

al. 1973). Die vermutete Enzymblockade im Metabolismus zeigt sich im gesteigerten Gehalt von Zwischenprodukten (18-Hydroxy-Desoxykortikosteron und Desoxykortikosteron) (NISHIKAWA et al. 1978; KOMANICKY et al. 1982).

Weiterhin kommt ein bis jetzt noch nicht vollständig erforschter Syntheseweg von Desoxykortikosteron zu 19-Nor-Desoxykortikosteron in Frage, der bei den spontan hypertensiven Ratten eine große Bedeutung für die Hypertonie haben könnte (DALE et al. 1982; MELBY et al. 1985).

Der geänderte Glukokortikoidmetabolismus wird durch die erhöhte ACTH Freigabe aus der Hypophyse geregelt (IAMS et al. 1979). ACTH wird wahrscheinlich durch das Sympathikussystem (RUCH et al. 1984), bzw. ADH stimuliert (HATTORI et al. 1984) und bewirkt in der Nebennierenrinde eine erhöhte Kortikoidsekretion mit der Folge der Nebennierenrindenhypertrophie (TAIRA, 1974; FRINK et al. 1980; NICKERSON et al. 1979).

Die möglichen stimulierenden Auswirkungen von Glukokortikoiden auf das Renin-Angiotensin-System werden nicht bestätigt (STERN et al. 1983), eher kommt die entscheidende Beteiligung des sympathischen Nervensystems in Betracht, da die Glukokortikoide via β -Rezeptoren die Neurotransmission in spontan hypertensiven Ratten beeinflussen (RUCH et al. 1984).

WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALT SPONTAN
HYPERTENSIVER RATTEN UND IHRE BEDEUTUNG
FÜR DIE HYPERTONIE

In der Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushaltes spielen sowohl endogene (z.B. Hormonsysteme) als auch exogene (z.B. Ernährung) Faktoren eine Rolle.

Die Kochsalzzufuhr hat für die Hypertonie insofern eine Bedeutung, als die Möglichkeit besteht, über das aufgenommene Natrium Rückschlüsse auf den intra- und extrazellulären Elektrolytstoffwechsel zu ziehen (LOSSE et al. 1984).

Gegenüber den normotensiven WKY zeigten die spontan hypertensiven Ratten in der 4. (TOAL et al. 1983) und 5. Lebenswoche (EVENWEL et al. 1983) eine Plasmavolumenerhöhung, die sich anschließend normalisierte (TOAL et al. 1983).

Das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen war bei normotensiven und hypertensiven Ratten gleich, mit Ausnahme der 4. und 5. Lebenswoche in der das Volumen bei SHR deutlich erhöht war (TOAL et al. 1983).

TRIPPODO et al. (1978) stellten weder Unterschiede im Plasmavolumen noch im Volumen der gesamten Extrazellulärflüssigkeit bei SHR und WKY fest.

Der Gesamtwassergehalt der spontan hypertensiven Ratten war leicht erhöht.

Bei 6-9 Monate alten SHR manifestierte sich ein erhöhter Elektrolyt- und Wassergehalt in der Aortenwand (NAGAOKA et al. 1970).

Diskussion

Aus den Ergebnissen über die Veränderung des Plasmavolumens bei spontan hypertensiven Ratten läßt sich schließen, daß keine eindeutige

Volumenexpansion in der hypertonen Phase festzustellen ist (TOAL et al. 1983; TRIPPODO et al. 1978; DIETZ et al. 1978).

Gegensätzlich sind die Ansichten über eine Plasmavolumenerhöhung bei SHR im prähypertensiven Stadium (TOAL et al. 1983). Dabei muß in Betracht gezogen werden, daß unterschiedliche Narkoseformen angewandt wurden. Damit wäre eine mögliche Erklärung für ein unverändertes (TRIPPODO et al. 1978) bzw. ein geändertes (TOAL et al. 1983) Plasmavolumen gegeben.

Es ist auch daraus abzuleiten, daß nicht allein die Plasmavolumenerhöhung, sondern auch die Verringerung der Gefäßdurchmesser den Blutdruck erhöht.

Eine erhöhte Natriumretention ohne Plasmavolumenerhöhung, wie sie sich in der 6. Lebenswoche bei SHR darstellte (TOAL et al. 1983), spräche für ein gestörtes Regelsystem der Extrazellulärflüssigkeit (DIETZ et al. 1978).

Als Auslöser wäre eine veränderte Aldosteronsekretion, bzw. ACTH-Abgabe denkbar (MULLINS et al. 1982; MC MURTRY et al. 1981a), die dadurch bedingte Elektrolytverschiebung könnte sich weitergehend auf die Kontraktionsbereitschaft der glatten Muskulatur der Gefäße auswirken und als Folge den peripheren Widerstand erhöhen (NILSSON et al. 1985).

Exogene Beeinflussung der Hypertonie der spontan hypertensiven Ratten durch geänderte Natriumgaben

Hohe Natriumgaben im Futter (2,76%) und Trinkwasser (1%) beschleunigten bei SHR das Auftreten der Hypertonie und verschlimmerte sie (AOKI et al. 1972; WINTERNITZ et al. 1982). Als Folge stieg die NoradrenalinKonzentration im Plasma und Urin (WINTERNITZ et al. 1982).

Während der erhöhten Natriumaufnahme blieb der Gesamtflüssigkeitsbedarf der spontan hypertensiven Ratten gleich (CATALANOTTO et al. 1972), war erhöht (LEDINGHAM et al. 1984), bzw. normalisierte sich sofort nach Wegfall der Natriumbelastung (MC CONNELL et al. 1973a; FREGLY, 1975).

Der Einfluß von Kochsalz auf den Blutdruck von SHR wird sehr unterschiedlich bewertet. Während hohe Natriumgaben den Blutdruck erhöhten (AOKI et al. 1972; DIETZ et al. 1978; GRADIN et al. 1985a; WINTERNITZ et al. 1982), wurde auf der anderen Seite eine Beeinflussung des Blutdrucks weder durch hohe Natriumzufuhr (FERRELL et al. 1985; MC CONNELL et al. 1973a; MC CONNELL et al. 1973b), noch durch Natriumverminderung festgestellt (FERRELL et al. 1985; MELDRUM et al. 1985; WINTERNITZ et al. 1982).

SHR zeigten eine deutliche Vorliebe für Natriumchlorid- (DIETZ et al. 1978; FERRELL et al. 1985; MC CONNELL et al. 1973a; MC CONNELL et al. 1973b) und Kaliumchloridlösungen (FERRELL et al. 1985; MC CONNELL et al. 1973a; MC CONNELL et al. 1973b).

FERRELL und Mitarbeiter (1985) ermittelten keine Altersabhängigkeit in der Vorliebe für NaCl oder KCl. Beide Salzlösungen wurden gleich gerne von spontan hypertensiven Ratten wie auch von normotensiven Ratten aufgenommen.

MC CONNELL et al. (1973a) stellten eine deutliche Präferenz für Natriumchlorid gegenüber Kaliumchloridlösungen bei SHR fest. Ab der 16. Lebenswoche prägte sich diese Vorliebe deutlich aus. Saure Lösungen mit Chinin oder HCl wurden in gleichem Maße von spontan hypertensiven und normotensiven Ratten abgelehnt (MC CONNELL et al. 1973b).

LEDINGHAM et al. (1984) und FREGLY (1975) fanden keine ausgeprägte Salzpräferenz bei SHR gegenüber WKY.

Natriumrestriktion verhinderten das Auftreten der Hypertonie bei SHR (WILCZYNSKI et al. 1986).

Exogene Beeinflussung des Blutdrucks durch geänderte Kaliumgaben

0,5-prozentige Kaliumlösung reduzierte bei 15 Wochen alten SHR den Blutdruck um 16 mmHg und verminderte den peripheren Widerstand um 22% (WORKMAN et al. 1985).

Durch Kaliumrestriktion konnte bei normotensiven WKY die intrazelluläre Natriumkonzentration reduziert und der Blutdruck um 10% gemindert werden (LEDINGHAM et al. 1982).

Natriumexkretion bei spontan hypertensiven Ratten

Nach Injektionen von 10%-iger Natriumlösung und zusätzlicher NaCl-Belastung (0,5%) über das Trinkwasser wurde mehr Natrium von SHR als von normotensiven Ratten ausgeschieden. Die renalen Funktionen wie Diurese, Natriurese und renaler Plasmafluß wichen bei SHR und WKY in ihren Ergebnissen nicht von einander ab (MULLINS et al. 1976; BEIERWALTES et al. 1978).

SOWERS et al. (1983) fanden die renale Abgabe von Natrium, Kalium und Kalzium in der 9.-12. Lebenswoche bei SHR erhöht.

Nach vorangegangener Dehydratation und nachfolgender Volumenexpansion wurde bei 13 bis 16 Wochen alten SHR (DI BONA et al. 1978) die Natriurese (BEIERWALTES et al 1978) und Diurese (DI BONA et al. 1978) erhöht.

Demgegenüber wurde jedoch in verschiedenen Altersstufen bei SHR eine deutlich verminderte Natriurese ermittelt (COLEMAN et al. 1975; CANGIANO et al. 1984; FARMAN et al. 1975; DIETZ et al. 1975; ROMAN et al. 1985; STEELE et al. 1978; WINTERNITZ et al. 1980).

Perfundierten Nieren von 15 bis 19 Wochen alten SHR zeigten unter normotonen Bedingungen eine geringere Filtrationsrate, wobei durch Druckerhöhung auf hypertone Werte auch die Natriurese und Diurese anstieg. Durch Einwirkung von Noradrenalin wurde die Natriurese deutlich reduziert (STEELE et al. 1978; FRANCISCO et al. 1981).

Unter standardisierten Hormonbedingungen zeigten die Nieren von SHR einen geringeren Urinfluß als WKY (ROMAN et al. 1985). Als Grund wird eine gestörte Resorption vermutet, ein zu niedriger Perfusionsdruck unter den Versuchsbedingungen, sodaß nicht die tatsächlichen pathophysiologischen Gegebenheiten in der hypertonen Niere nachgestellt werden konnten (ROMAN et al. 1985).

Bereits verschiedene Autoren haben die Wirkung des Sympathikus auf den renalen Elektrolythaushalt in ihre Überlegungen mit einbezogen (WINTERNITZ et al. 1982; DIETZ et al. 1978; GRADIN et al. 1985a; ROMAN et al. 1985; COLEMAN et al. 1975; STEELE et al. 1978; JUDY et al. 1976; WILCZYNSKI et al. 1986). Chronische Salzbelastung erhöhte den Noradrenalinturnover im Locus coeruleus und erhöhte die Gefäßsensitivität für vasokonstriktorisch wirksame Stoffe (GRADIN et al. 1985b).

Durch Denervation beider Nieren wurde bei 7 Wochen alten SHR die Natriurese gesteigert und das Auftreten der Hypertonie verzögert, aber nicht verhindert (WINTERNITZ et al. 1980). Bei 18 Wochen alten spontan hypertensiven Ratten hatte die Denervation keinen Erfolg.

PETROVIC et al. (1986) widersprachen einer Beteiligung der peripheren Anteile des sympathischen Nervensystems an der Entstehung der Hypertonie und einer möglichen Beeinflussung durch Salzbelastung.

Durch Natriumrestriktion wurde die Noradrenalinabgabe bei SHR und WKY zentral und peripher verändert. Die Noradrenalinabgabe war in der Vena portae und im Hypothalamus bei SHR in jeder Altersstufe vermindert (MELDRUM et al. 1985; WILCZYNSKI et al. 1986). JUDY et al. (1976) ermittelten eine doppelt so hohe renale Sympathikus-Aktivität bei SHR wie bei WKY.

Diskussion

Die erhöhte Salzaufnahme verschlimmert und beschleunigt die Hypertonie bei spontan hypertensiven Ratten (AOKI et al. 1972; WINTERNITZ et al. 1982). Auch andere Noxen, wie Höhenhypoxie kombiniert mit Salzgaben wirkten durch die NaCl-Gaben verschlimmernd auf den Bluthochdruck (BEHM et al. 1984).

Ob nun eine Bevorzugung für Kochsalz bei SHR vorliegt, konnte nicht eindeutig geklärt werden, da nach FREGLY (1975) spontan hypertensive Ratten nicht in der Lage sind unterschiedliche Salzkonzentrationen im Trinkwasser zu schmecken.

Denkbar wäre eine Fehlregulation des Aldosteronsystems, das prähypertensiv zu einer Verminderung der Natriurese führt, kompensatorisch in der Hypertonie durch erhöhte Kochsalzaufnahme (DIETZ et al. 1978), den Plasmaaldosteron-gehalt auf Normwerte ansteigen läßt. (FREEMAN et al. 1975; FARMAN et al. 1985).

Begünstigend für die Entstehung der Hypertonie unter Kochsalzbelastung sehen verschiedene Autoren eine Änderung der Aktivität der zentralen (GRADIN et al. 1985a) und peripheren (DIETZ et al. 1978; WINTERNITZ et al. 1982; MELDRUM et al. 1985) Anteile des sympathischen Nervensystems.

Einerseits wird in Betracht gezogen, daß mehr Noradrenalin freigesetzt wird (WINTERNITZ et al. 1982), andererseits, daß die Empfindlichkeit der Gefäße durch Natrium, bzw. Elektrolytverschiebungen (NAGAOKA et al. 1970), für

Noradrenalin gesteigert und durch Vasokonstriktion der periphere Widerstand erhöht wird.

Die Natriurese war im prähypertensiven Stadium bei spontan hypertensiven Ratten vermindert (CANGIANO et al. 1984; ROMAN et al. 1985; FARMAN et al. 1975; WINTERNITZ et al. 1980). Dafür könnte in diesem Stadium eine erhöhte tubuläre Resorptionsform oder eine gestörte Filtration verantwortlich sein (ROMAN et al. 1985).

Zusätzlich erhöhen die renalen Anteile des sympathischen Nervensystems den Perfusionsdruck. Die Einwirkung von Noradrenalin bewirkte bei erhöhtem Perfusionsdruck in den Nieren eine Verminderung von Diurese und Natriurese (STEELE et al. 1978; WINTERNITZ et al. 1980). Abgesehen von der Möglichkeit eines verminderten Aldosterongehalts im Plasma (MOLL et al. 1975), besteht die Möglichkeit, daß durch erhöhte renale Sympathikus-Aktivität bei SHR die Natriumretension gefördert und so das Auftreten der Hypertonie begünstigt wird.

Demgegenüber stellten DI BONA et al. (1978) und MULLINS et al. (1976) eine erhöhte Diurese und Natriurese bei SHR fest. Möglich wäre eine Adaption an die Hypertonie, mit dem Versuch, die Osmolarität im Extrazellulärraum herzustellen. Ein Grund für die erhöhte Natriurese wäre die erniedrigte Kaliumkonzentration im Plasma spontan hypertensiver Ratten (NAGAOKA et al. 1970).

Wirkung von Kationen auf die glatte-Gefäßmuskulatur und transmembranöser Kationentransport bei spontan hypertensiven Ratten

Der Elektrolyt- und Wassergehalt in der Wand der Aorta war bei SHR gegenüber normotensiven Ratten erhöht (NAGAOKA et al. 1970).

Die Sensitivität der glatten Gefäßmuskulatur wurde in Anwesenheit von Kaliumchlorid und Noradrenalineinwirkung in Mesenterialgefäßen gesteigert (HÄUSLER et al. 1970; KONDO et al. 1979).

In der Aorta fanden SPECTOR et al. (1969) eine reduzierte Kontraktionsbereitschaft gegenüber KCl und Noradrenalin bei SHR im Vergleich zu normotensiven Kontrolltieren. SHIBATA et al. (1973) sahen eine Kontraktionsbereitschaft der Aorta in Abhängigkeit zu Kalzium. Das bedeutet, daß ohne verfügbare Kalziumionen die glatte Gefäßmuskulatur die Neurotransmitterwirkung nicht umsetzen kann (SWAMY et al. 1980).

Die Natrium-Kaliumpumpe ist ein wichtiges Transportsystem zwischen Extra- und Intrazellulärraum. In dem Transportvorgang wird Energie aus Adenosintriphosphat gebraucht und dabei Kaliumionen in und Natriumionen aus der Zelle transportiert. Zur Bestimmung der Kationenpumpleistung wird die Aktivität der Na/K-Adenosinphosphatase (ATPase) bestimmt. Eine Hemmung des Transports mit Anstieg des intrazellulären Na^+ -Gehalts bewirken Digitalisglykoside (Ouabain) und noch näher zu bestimmende "natriuretische Faktoren" (LOSSE et al. 1984; DE WARDENER et al. 1982; BLAUSTEIN et al. 1987; DE WARDENER, 1977).

KONDO et al. (1979) stellten fest, daß Strophantin (Ouabain) die Gefäßreaktion auf Noradrenalin potenziert.

Die Aktivität der ATPase wurde in Zellmembranen von glatten Muskelzellen des Gefäßendothels (MYERS et al. 1985; AALKJAER et al. 1985; KONDO et al. 1979; MORELAND et al. 1986; GÖTHBERG et al. 1980), Erythrozyten und Lymphozyten (FURSPAN et al. 1985; HARRIS et al. 1984; STERN et al. 1983; FEIG et al. 1985; SOWERS et al. 1983; DE MENDONCA et al. 1985) und anderen Geweben (CANGIANO et al. 1984; GODFRAIND et al. 1980; SOWERS et al. 1983; STERN et al. 1984) bei SHR bestimmt.

Die Enzymaktivität der ATPase wurde in Erythrozyten (DE MENDONCA et al. 1985) und Widerstandsgefäßen (GÖTHBERG et al. 1980) und der Aorta erhöht gefunden (MORELAND et al. 1986).

Demgegenüber war die ATPase im Myocard erniedrigt (SOWERS et al. 1983; GODFRAIND et al. 1980), ebenso in Erythrozyten (SOWERS et al. 1983; STERN et al. 1983). FEIG et al. (1985), AALKJAER et al. (1985) fanden die Enzymaktivität in Widerstandsgefäßen von spontan hypertensiven Ratten unverändert.

Die Aktivität der renalen ATPase wurden von SOWERS et al. (1983) bis zur 12. Lebenswoche bei SHR erniedrigt gefunden. CANGIANO et al. (1984) ermittelten eine Aktivitätssteigerung in den Nieren von jungen SHR.

Intrazelluläre Natriumkonzentration; Na^+ -Efflux bei spontan hypertensiven Ratten

In Erythrozyten von SHR war der intrazelluläre Natriumgehalt gegenüber den normotensiven Ratten erhöht (FEIG et al. 1985; STERN et al. 1983).

Bei 4 Wochen alten SHR war der Na^+ -Efflux reduziert, während die K^+ -Aufnahme in das Protoplasma gleich blieb (DE MENDONCA et al. 1980; DE MENDONCA et al. 1984). Mit $^{22}\text{Na}^+$ angereicherte Erythrozyten von SHR gaben sowohl im Plasma als auch in Ringerlösung nur vermindert Natriumionen ab (DE MENDONCA et al. 1984).

FEIG et al. (1985) registrierten an Erythrozyten einen leicht erhöhten Efflux von Natriumionen.

Dagegen wurde ein um 30% gesteigerter ^{22}Na -Influx bei Erythrozyten von hypertensiven Ratten gegenüber den normotonen Kontrolltieren festgestellt.

Die Permeabilität der Erythrozytenmembran war für Na^+ und K^+ bei SHR erhöht (POSTNOV et al. 1976).

Diskussion

Die gesteigerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Kaliumchlorid in Gefäßen von SHR (SHIBATA et al. 1973; HÄUSLER et al. 1970; KONDO et al. 1979), und die Steigerung der Katecholaminsynthese durch Kochsalzgaben (NAGATSU et al. 1975) sprechen für weitergehende Elektrolytverschiebungen zwischen Intra- und Extrazellulärraum. Bei der Auswirkung der Elektrolytverschiebungen gibt es verschiedene Möglichkeiten der Erklärung. Ein erhöhter intrazellulärer Natriumgehalt bei SHR läßt auf eine reduzierte Leistung der Na/K-Pumpe schließen.

Wiederum spräche eine erhöhte Natriumabgabe für eine erhöhte Na/K-Pumpenleistung und deren schnelle Hemmung durch Ouabain (MORELAND et al. 1986).

Andrerseits besteht die Möglichkeit, daß Elektrolyte passiv die Zellmembran passieren (Membranlecks), z.B. erhöhte Na^+ -aufnahme bei gleicher Kaliumabgabe (DE MENDONCA et al. 1980; DE MENDONCA et al. 1984). Dabei muß die Aktivität der Na/K-ATPase nicht reduziert, aber die Permeabilität der Zellmembran erhöht sein (POSTNOV et al. 1976; ELAUSTEIN, 1977).

JONES (1973) stellt in der Aortenwand einen erhöhten Natriumturnover fest. Allerdings ist die Selektivität für Na^+ und K^+ im Membrantransport bei SHR deutlich herabgesetzt. Die Folgen liegen in der Änderung des Membranpotentials (HERMSMEYER, 1985) und in einer gesteigerten Sensibilität für Neurotransmitter (MYERS et al. 1985).

ELAUSTEIN et al. (1987) vermuteten einen abfallenden Natriumgradienten, der den passiven Einstrom von Kalzium fördert und dadurch die Kontraktionsbereitschaft der Gefäßmuskulatur erhöht.

Abgesehen von dem passiven Influx der Kationen durch Membranlecks, besteht eine zusätzliche Beeinflussung durch humorale Faktoren (YAMORI et al. 1985),

die vielleicht nur zeitweilig wirksam sind und damit die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnten.

BEDEUTUNG DER NATRIURETISCHEN FAKTOREN

BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN

Das natriuretische Hormon bzw. der atrionatriuretische Faktor (ANF) hat eine noch nicht vollständig geklärte Bedeutung in der Regulierung der Natriumexkretion und in ihrer Beeinflussung der Diurese.

Das natriuretische Hormon wurde unter anderem im Hypothalamus, der Hypophyse, dem Herzvorhof, der Niere und im Plasma isoliert. Die Sekretion erfolgt wahrscheinlich bei erhöhter Kochsalzaufnahme und Volumenexpansion. Als Folge wird die Diurese und Natriurese erhöht und das Renin-Angiotensinsystem gehemmt. Der Tonus der Gefäßmuskulatur wird in Folge der erniedrigten intrazellulären Natriumkonzentration ebenfalls erniedrigt und die Sensitivität der Gefäße für Noradrenalin und Angiotensin nimmt ab (DE WARDENER, 1977; DE WARDENER et al. 1982; BLAUSTEIN et al. 1987; ZIDEK et al. 1985).

ZIDEK et al. (1985) stellte in seinen Parabioseversuchen zwischen spontan hypertensiven Ratten und normotensiven Wistar-Kyoto Ratten bereits eine Beteiligung eines humoralen Faktors fest, der bei gleichzeitiger Salzaufnahme die Hypertonie begünstigte. Die Wirkung des humoralen Faktors wurde durch Hypovolämie unterdrückt.

Der Gehalt des ANF im Myocard von 4 Wochen alten SHR war gegenüber den WKY 2-fach erhöht. Bis zur 12. Lebenswoche verminderte sich der ANF bei SHR und war dann mit dem von WKY gleich (IMADA et al. 1985).

Im Vergleich zwischen dem Gehalt des natriuretischen Faktors im linken und rechten Vorhof des Herzens von SHR zeigte sich eine deutlich niedrigere

Konzentration im linken Herzvorhof (GUTKOWSKA et al. 1986; IMADA et al. 1985; GARCIA et al. 1985).

Der Gehalt des ANF im Hypothalamus und der Pons war in der 3. Lebenswoche bei SHR gegenüber WKY erniedrigt, erhöhte sich dann aber, d.h. in normotensiven Ratten nahm der Gehalt des ANF deutlich ab, bei SHR stieg er weiter bis zur Manifestation der Hypertonie an (IMADA et al. 1985).

In der Niere von SHR wird durch Einwirkung des natürlichen und synthetischen (Atriopeptin) natriuretischen Faktors die Diurese deutlich erhöht (PANG et al. 1985).

Atriopeptin II erhöht bei SHR die Diurese und Natriurese, ohne erhöhte Kaliumexkretion (GELLAI et al. 1986). Atriopeptin II bewirkt bei 15-20 Wochen alten spontan hypertensiven Ratten einen deutlichen Blutdruckabfall. Die Blutdruckreduzierung ist dosisabhängig, dabei wird die Herzfrequenz nicht erhöht (GARCIA et al. 1985; GELLAI et al. 1986; XIE et al. 1986).

Diskussion

Wie bereits ZIDEK et al. (1985) und YAMORI et al. (1985) berichteten, steuern den Plasma- und Volumenhaushalt nicht nur die bekannten Regelsysteme wie das Renin-Angiotensin-System, sondern auch andere humorale Faktoren.

Bereits BEIERWALTES et al. (1978) und DI BONA et al. (1978) stellten bei SHR nach Volumenexpansion eine erhöhte Diurese und Natriurese fest. Als Auslöser kommt dafür die Aktivierung des ANF in Frage, der wahrscheinlich unter anderem im distalen Nephron, Gefäßen und im Herzvorhof (PANG et al. 1985) lokalisiert ist.

Für die besondere Bedeutung dieses Peptids für die Hypertonie bei spontan hypertensiven Ratten spricht die hohe Konzentration im Hypothalamus und der Pons (IMADA et al. 1985), die auch während der etablierten Hypertonie bestehen bleibt, bei WKY aber reduziert ist.

Denkbar ist ein Ansteigen des intrazellulären Natriumgehalts in Folge der Hemmung der Na/K-ATPase und zunehmender Kontraktionsbereitschaft der Gefäße, die trotz Anwesenheit des ANF den Blutdruck ansteigen läßt. Da zusätzliche Gaben von Atriopeptin den Blutdruck dosisabhängig senken können, könnte auch eine Erschöpfung des natriuretischen Faktors vorliegen, die sich in einer Konzentrationsverminderung im linken Herzvorhof bei SHR zeigt.

Es bedarf auf diesem Gebiet noch weiterer Forschungen, um das Ausmaß der Auswirkungen auf andere Hormonsysteme, wie auch das sympathische Nervensystem, zu ermessen.

Auch liegt eine große Bedeutung in der möglichen Therapie mit Atriopeptin bei der Hypertoniebehandlung.

Das Kallikrein-Kinin-System steht mit verschiedenen Hormonsystemen in Verbindung und wird durch Wechselwirkungen mitbeeinflusst.

Das Kallikrein-Kinin-System stimuliert über die Aktivierung der Phospholipase A die Prostaglandinsynthese. Die Hemmung der Prostaglandine bewirkt eine Verminderung der Kallikreinexkretion im Urin (MC GIFF et al. 1981).

Die renale Exkretion von Kallikrein war bei 7 (RASCHER et al. 1980) und 11 Wochen (BÖNNER et al. 1984) alten spontan hypertensiven Ratten erhöht, normalisierte sich zwischen der 15. (BÖNNER et al. 1984) und 19. Woche, um sich dann von der 20. (GELLER et al. 1975) Woche an zu vermindern. Hierbei wurden sowohl SHR (GELLER et al. 1975), als auch stroke prone SHR (RASCHER et al. 1980; BÖNNER et al. 1984) untersucht. ADER et al. (1985) fanden die Kallikreinexkretion bereits in der 12. Lebenswoche erniedrigt.

Durch Sympathektomie mit 6 Hydroxydopamin reduzierte sich bei 7 Wochen alten SHR SP die Kallikreinabgabe (BÖNNER et al. 1984).

Diskussion

Eine Beurteilung dieser Ergebnisse ist nur begrenzt möglich. Aus der alterskorrelierten renalen Kallikreinabgabe läßt sich eine verstärkte Sympathikuseinwirkung ableiten.

Als vasodilatatorische Gegenregulation wäre die Kallikreinabgabe anfangs erhöht und normalisierte sich bei etablierter Hypertonie (BÖNNER et al. 1984).

Widersprüchliche Ergebnisse lassen sich bei diesem Wissensstand nicht interpretieren (ADER et al. 1985).

Es könnte sich um eine sekundäre Veränderung im Zusammenhang mit der Hypertonie bei SHR und nicht um eine primäre pathogenetische Erscheinung handeln. Um dies vollständig beurteilen zu können, müßten weitere Ergebnisse über den Zusammenhang Aufschluß geben.

BETEILIGUNG DER PROSTAGLANDINE UND ANDERER
METABOLITEN DER ARACHIDONSÄURE (EICOSATETRAENSÄURE)
AN DER HYPERTONIE DER SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN

Arachidonsäure, der Präkursor der Prostaglandine, wird aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren, der Linol- und der Linolensäure, synthetisiert (NASJLETTI et al. 1982).

Die Phospholipide in der Gefäßwand bilden mit der Phospholipase A₂ den Initialschritt in der Synthese (SHIBOUTA et al. 1981; DUNN et al. 1977; AIKEN et al. 1973).

Diätetische Beeinflussung des Blutdruckes bei SHR durch
Linol- und Linolensäure

Durch Fütterung verschiedener Pflanzenfette sollte die Prostaglandinsynthese und als Folge der Blutdruck spontan hypertensiver Ratten beeinflusst werden (WEXLER 1981). Es wurden Diäten mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch Zusätze von Sonnenblumen-, Lein- (MORITZ et al. 1985; HOFFMANN et al. 1984) Kokosnuß-, Distel- und Primelöl (SOMA et al. 1985; WIRTH et al. 1984; SINGER et al. 1982; SINGER et al. 1984) verwandt. Diese Öle sind besonders reich an Linol- und Linolensäure. Die Syntheserate der Prostaglandine wurde auf diese Art erhöht und so eine Blutdrucksenkung begünstigt (HOFFMANN et al. 1984). Während der Fütterung der linol- und linolensäurehaltigen Diät wurde neben der Blutdrucksenkung ein Anstieg von Prostacyclin (PGI₂), Thromboxan (TXA₂) und der Dopamin-Hydroxylase gemessen (SINGER et al. 1984).

PAPIES et al. (1984) und SINGER et al. (1982) konnten keinen hypotonen Effekt auf den Blutdruck durch Gabe von mehrfach ungesättigten Fettsäuren feststellen, jedoch war der Eicosatetraensäuregehalt unter anderem in der Leber

erhöht. Wurde eine Blutdrucksenkung durch fettsäurereiche Diät erreicht, konnte eine anschließende Sympathektomie diese Wirkung nicht steigern. Bei der normotonen Kontrollgruppe mit linol- und linolensäurearmer Diät erreichte die Sympathektomie allein die Blutdruckreduktion (PAPIES et al. 1984; SINGER et al. 1984).

Prostaglandine stehen in wichtigen Wechselwirkungen mit anderen Hormonsystemen. Angiotensin II, Bradykinin und Noradrenalin stimulieren, Glukokortikoide hemmen die Bildung renaler Prostaglandine (VANE et al. 1975; DUNN et al. 1977; NASJLETTI et al. 1982; WEBER, 1984; EZRA et al. 1983; BAYORH et al. 1983; SHIBOUTA et al. 1979).

Eicosatetraensäuregaben bewirkten bei 16 Wochen alten SHR eine deutliche Blutdrucksenkung. In vitro bewirkten die Arachidonsäuremetaboliten eine reduzierte Sympahtikuswirkung an den Gefäßen (EZRA et al. 1983).

Demgegenüber wirkte Eicosatetraennatrium bei SHR stark vasokonstriktorisch, Indometacin als Prostaglandinantagonist reduzierte die vorherige Vaskonstriktion (LOCKETTE et al. 1985).

Durch die Einwirkung von Cyclo-oxygenase werden Endoperoxide gebildet, die dann in weiteren Schritten enzymatisch entweder zu PGE_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 oder TXA_2 synthetisiert werden. PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ sind hauptsächlich im Nierenmark lokalisiert, (DUNN et al. 1977) allerdings auch in geringeren Konzentrationen in der Nierenrinde (NASJLETTI et al. 1982; STYGLES et al. 1978).

Immunfluoreszenzuntersuchungen des Nierenmarks spontan hypertensiver Ratten und Wistar-Kyoto-Ratten zeigten keine Unterschiede. Die Enzymaktivität der Cyclo-oxygenase steigerte sich von der 4. bis 15. Lebenswoche bei beiden Rattenstämmen. STYGLES et al. (1978) vermuteten, daß der Gehalt an Prostaglandin E bei beiden Rattenstämmen gleich wäre.

SIROIS et al. (1974) fanden den Prostaglandingehalt in der Nierenpapille erniedrigt, DUNN et al. (1976) den renalen Prostaglandinsynthetasegehalt bei SHR erhöht. Auch TAN et al. (1976) fanden den PGE-Gehalt in der Niere von SHR stark erniedrigt, ebenso war der Reninspiegel reduziert.

PGE₁ und PGE₂ wurden in Aortenstreifen von SHR in höherem Umfang gemessen als bei WKY. Durch Indomethacin wurde der Prostaglandingehalt deutlich reduziert (RIOUX et al. 1977). DICKENS et al. (1982) konnten weder größere Mengen von PGE₂ noch von PGF_{2α} in Aortenstreifen finden.

DUNN et al. (1976) stellten demgegenüber erhöhte Synthetasewerte für PGE und PGF_{2α} fest.

Die Wirkung von PGF_{2α} ist antagonistisch zu PGE, durch ersteres wird die Vasokonstriktion und die Natriumretention gefördert (DUNN et al. 1977).

Der Abbau der obengenannten Prostaglandine erfolgt durch die 15-Hydroxyprostaglandindehydrogenase.

Neuseelandratten zeigten eine erniedrigte Enzymaktivität der 15-Hydroxygenase (ARMSTRONG et al. 1976). Bei jungen SHR stellte man zuerst einen hohen Enzymgehalt fest, der dann deutlich abfiel (PACE-ASCIAC, 1976; CORDER et al. 1984). PACE-ASCIAC sah bei SHR in der 5. bis 7. Lebenswoche die kritische Prostaglandinphase.

Während PGE als Vasodilatator mehr im arteriellen Bereich der Niere lokalisiert ist, findet man PGA auch in Venen, allerdings ist PGA kein so starker Vasodilatator wie PGE (VANE et al. 1975).

Zusätzliche Gaben von PGA senkten die Pulsfrequenz (LEACH et al. 1973). Die Vagotomie in der hypertonen Phase ließ den Blutdruck wieder ansteigen.

Nach SIMPSON (1974) besteht eine deutliche Korrelation der gesteigerten Wirkung von PGE in der hypertonen Phase und der Hypertonie.

Injektionen von synthetischem PGE (=CL 115,347) veränderten zwar den Blutdruck nicht, aber den Katecholaminspiegel bei stroke-prone SHR. Weitere PGE-Infusionen senkten den Blutdruck und den Herzschlag, verhinderten aber eine Reaktion auf die Rückenmarkstimulation, auch hier änderte sich der Katecholaminspiegel nicht (LAI et al. 1984).

In den extrarenalen Gefäßen, speziell in der Aorta, konnte eine "Prostaglandin-ähnliche-Substanz" isoliert werden. Dieser Arachidonsäure-metabolit wird aus dem Endoperoxid PGG_2 gebildet und über die Prostaglandin-synthetase zu PGI_1 schließlich zu 6 keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ umgeformt.

Prostacyclin (PGI_1) ist ein lokal wirksamer Vasodilatator (DUNN et al. 1977; LIMAS et al. 1981; SHIBOUTA et al. 1981). Die Prostacyclininformation in der Aorta von spontan hypertensiven Ratten erhöhte sich während der Einwirkung von Clonidin, während der Blutdruck gesenkt werden konnte. Bei unbehandelten Ratten stellte sich keine Korrelation zwischen Prostacyclingehalt und Blutdruck dar, der bei 2-3 Monate alten SHR sein Maximum fand (FAHR et al. 1983; LIMAS et al. 1981).

Aus dem Radioimmunassay und der Flüssigkeitschromatographie ergab sich für 6 Wochen alte SHR und WKY ein geringerer Gehalt von PGI_2 und 6-oxo $\text{PGF}_{2\alpha}$, der bei 18 Wochen alten SHR anstieg und bei WKY gleich blieb. Allerdings konnte nach excessiver Inkubation der Aorta mit Arachidonsäure eine gesteigerte Menge PGI_2 und 6-oxo- $\text{PGF}_{2\alpha}$ bei SHR gemessen werden (SHIBOUTA et al. 1981), wogegen ZUKOWSKA-GROJEC et al. (1982) den PGI_2 -Gehalt in allen Altersstufen unverändert fanden.

Bei älteren SHR konnte ein erhöhter 6-keto-PGF_{2α}-Gehalt gemessen werden, sodaß bei SHR der vasodilatorische Einfluß in der Niere überwiegen könnte (SHIBOUTA et al. 1981).

Thromboxan A₂ als Metabolit der Arachidonsäure wurde auch bei SHR als starker Vasokonstriktor klassifiziert. Stimulation der renalen TXA₂-Bildung durch Angiotensin II hatte bei 6 Wochen alten gegenüber 12 und 18 Wochen alten SHR eine größere Wirkung als bei den Kontrolltieren (SHIBOUTA et al. 1979).

Es wird angenommen, daß die Enzymaktivität der TXA₂-Synthetase bei jüngeren SHR am höchsten ist (SHIBOUTA et al. 1981). Die renale TXB₂-Synthese konnte durch Rezeptorenblocker bei SHR gesenkt werden (TAUBE et al. 1984). Demgegenüber konnten GRONE et al. (1986) keine besonderen Auswirkungen des Thromboxans bei SHR feststellen. Glomeruläre Filtrationsrate und renaler Plasmafluß erschienen reduziert, der renale Gefäßwiderstand erhöht. Nach Blockade der TXA₂-Synthese ergaben sich bei SHR und WKY nahezu die gleichen Werte.

Nach GRONE et al. (1986) war TXA₂ nicht in der Lage den Blutdruck zu beeinflussen.

Diskussion

Angesichts der Vielfalt und der Unterschiede in den Ergebnissen zeigt sich, wie schwierig es ist, die vorhandenen geringen Mengen von Prostaglandinen in den verschiedenen Geweben der spontan hypertensiven Ratten zu messen, unter anderem wurden Bioassay, Radioimmunassay und Chromatographie angewandt. Es gilt jedoch als vielfach bestätigt, daß die Prostaglandine dem vasopressorischen System entgegenwirken.

Medikamentelle Hemmung der Prostaglandinsynthese, wie auch die Verarmung an Prostaglandinpräkursorfettsäuren begünstigen Vasokonstriktion, renale Natriumresorption, erhöhte Katecholaminwirkung an den Gefäßen, Erhöhung des Gefäßwiderstandes und damit Blutdruckerhöhung.

Eine Verschiebung des Prostaglandingleichgewichts zugunsten von Thromboxan und $\text{PGF}_{2\alpha}$ hat immer eine Vasokonstriktion mit Erhöhung des Gefäßwiderstandes bei SHR zur Folge.

Obwohl einige Autoren (STYGLES et al. 1978; WIRTH et al. 1984) keine Beteiligung an der Hypertonie erkennen können, so ist doch auf der anderen Seite die deutliche diätetische Beeinflussung (über mehrere Generationen) des Blutdrucks (HOFFMANN et al. 1984) als auch die Beteiligung des sympathischen Nervensystems (FAHR et al. 1983; TAUBE et al. 1984) bei den SHR deutlich zu vermerken.

Wirkungsweise der Leukotriene bei spontan hypertensiven Ratten

Nachdem die spezifische Wirkung der Prostaglandine an den Gefäßen beschrieben wurde, bleibt noch die letzte Gruppe der Arachidonabkömmlinge: Die LEUKOTRIENE

Sie entstehen aus dem Präkursor durch die 12-Lipogenase und werden über weitere Schritte durch die 12 HPETE-peroxidase zu 12L-Hydroxy-5-8-10-14-eicosatetraensäure reduziert. Der so entstandene Metabolit fördert die Thrombozytenaggregation. Die 12-Lipogenase-Aktivität in Thrombozyten von spontan hypertensiven Ratten ist erhöht (CHANG et al. 1985). Dies bedeutet weitergehend eine Beeinflussung der Leukotriene, die als Mediatoren bei Immunreaktionen beteiligt sind. (PFEFFER et al. 1983).

Systemische Applikation von Leukotriene D₄ (LTD₄) bewirkt nur bei spontan hypertensiven Ratten eine biphasische Blutdruckreaktion, gekennzeichnet durch einen minutenlangen Anstieg und einen fast 1-Stunde langen Abfall des Blutdrucks. Der Hämatokrit ändert sich ebenfalls, was für eine Verschiebung des Plasmavolumens zwischen Intra- und Extrazellularraum sprechen würde (ZUKOWSKA-GROJEC et al. 1984).

Die durch LTD₄ bedingte Blutdrucksenkung wird durch Indomethacin aufgehoben. Gleichzeitig wurde auch ein verstärkter Sympathikuseffekt bei SHR beobachtet, der durch LTD₄ aktiviert werden konnte. Bei sympathektomierten spontan hypertensiven Ratten hatte Leukotriene D₄ keine Wirkung. Weiterhin zeigten SHR eine stärkere Vasodilatation und Bradykardie als die WKY (ZUKOWSKA-GROJEC et al. 1982).

Einwirkung von Vasokonstriktoren wie Angiotensin und Katecholaminen nach Leukotrieneapplikation reduzierte die Gefäßreaktion (BAYORH et al. 1984).

Nach Einwirkung von LTD₄ wurde der periphere Widerstand deutlich erhöht. Es konnte keine Auswirkung von Leukotriene D₄ im cardiovasculären Bereich festgestellt werden (PFEFFER et al. 1983).

Diskussion

Um die Bedeutung der Leukotriene vollständig darzustellen, bedarf es sicher noch einiger Untersuchungen. Bei den spontan hypertensiven Ratten liegt die Beteiligung der Leukotriene in der Erhöhung des peripheren Widerstandes (Thrombozytenaggregation, slow-reacting-substance) und in Auswirkungen im cardiovasculären Bereich.

BEDEUTUNG DES KALZIUMHAUSHALTES IN DER HYPERTONIE

Kalzium nimmt eine zentrale Stellung in der Regelung von Stoffwechselvorgängen an und in der Zelle ein.

Der extraelluläre Kalziumspiegel wird durch Parathormon, Vitamin D und Kalzitinin reguliert.

Im Skelettmuskel ist Kalzium an der Kontraktion der Myofilamente beteiligt. Im Bereich der glatten Gefäßmuskulatur beeinflusst Ca^{2+} die Erhöhung des peripheren Widerstandes durch übergeordneten vasokonstriktorisches Einfluß von Hormonen und Neurotransmittern. Der "second messenger" transportiert die Informationen in den Interzellularraum über Proteinkinasen zu den Erfolgsorganen (Endoplasmatisches bzw. Sarcoplasmatisches Retikulum, Mikrosomen) im Zytoplasma, in denen Ca^{2+} in unterschiedlichen Konzentrationen vorliegt.

Der Membrantransport von Kalzium erfolgt entlang eines Konzentrationsgefälles, durch Membrandepolarisation, als Erfolg der Na^+/K^+ -Pumpe, durch energieverbrauchenden (Adenosintriphosphat-ATP verbrauchenden) Transport oder durch Glucoproteinporen (Kalziumkanäle) in der Zellmembran.

Den Kalziumkanälen kommt eine wichtige Rolle zu. Man unterscheidet Potential- und rezeptorgesteuerte Kanäle. Die Steuerung des Kalziumeinstroms hat das Ziel den intrazellulären Kalziumgehalt zu erhöhen.

Über α - und β -Rezeptoren an der Zellmembran kann einerseits der Inositol-Lipid-Zyklus und andererseits das Adenylatzyklase-System aktiviert werden, das durch Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern die Information an die Erfolgsorgane weiterleitet.

Rezeptorgesteuerte Kanäle stehen unter dem Einfluß von Neurotransmittern wie Adrenalin, Noradrenalin u.a.. Durch die Freisetzung wird die Zellmembran depolarisiert und werden die potentialgesteuerten Kanäle geöffnet. Die potentialgesteuerten Kanäle werden auch als langsame Kanäle bezeichnet und stehen hauptsächlich unter Einfluß von Natriumionen.

Bivalente Kationen und trivalentes Lanthan blockieren die potentialgesteuerten Kalziumkanäle. Kalziumantagonisten (Kalziumblocker) und Rezeptorenblocker wirken sowohl auf die langsamen Kanäle als auch auf die rezeptorgesteuerten Kanäle. Rezeptorenblocker können nur die rezeptorgesteuerten Kanäle beeinflussen.

Als Folge einer Blockade wird der intrazelluläre Kalziumspiegel nicht erhöht, weder durch Kalziumeinstrom noch durch intrazelluläre Kalziumfreisetzung; und die Kontraktionsbereitschaft der glatten Gefäßmuskelzelle nimmt ab (BOLTON, 1979; DROOGMANN et al. 1985; ITOH et al. 1985; SOMYLO et al. 1985; VAN BREEMEN et al. 1984; MACINTYRE, 1986; NICHOLS, 1986; ENGLAND, 1986; LOSSE et al. 1984, BOHR et al. 1984; KWAN, 1985).

Regulation des Kalziumspiegels durch Parathormon und Vitamin D₃ bei spontan hypertensiven Ratten

In der Parathyreoidea gebildetes Parathormon wird in inaktiver Form in Vesikeln gespeichert, bei Absinken des Plasmakalziumspiegels über die Adenylatzyklase aktiviert und ins Plasma abgegeben.

Vitamin D₃ oder Cholecalciferol wirkt mit Parathormon gleichsinnig und wird bei niedrigem Plasmakalziumspiegel in der Niere in die aktive 1,25 (OH)₂ D₃-Form umgewandelt. Durch seine Wirkung wird die Phosphorexkretion erhöht und

Kalzium renal vermehrt und rückresorbiert. Zusätzlich wird Kalzium aus dem Intestinum und den Knochen mobilisiert. Eine hyperkalzämische Plasmakonzentration hemmt Vitamin D₃ und Parathormon und aktiviert das antagonistisch wirkende Kalzitonin (MACINTYRE, 1986).

Parasympathectomie bewirkte bei SHR eine deutliche Blutdrucksenkung, ebenso wurde die Pulsfrequenz gesenkt (GAIRARD et al. 1982). Zusätzliche Fütterung mit Kalzium reduzierte den Blutdruck noch weiter. WKY regierten bei niedriger Kalziumdiät mit höherem Blutdruck und umgekehrt (MC CARRON, 1982).

2,5% (AYACHI, 1979) und 4% Kalziumgehalt (MC CARRON et al. 1981) im Futter bewirkte sowohl bei spontan hypertensiven als auch bei normotensiven Ratten eine deutliche Blutdruckreduktion. Bei unverändertem Serumkalziumspiegel war nur bei spontan hypertensiven Ratten eine deutliche Kalziurie festzustellen (MC CARRON et al. 1981; LAU et al. 1984; ANDERSON et al. 1983). BUKOSKI und MC CARRON (1986) vermuten in der blutdrucksenkenden Wirkung der Kalziumdiät ein geändertes intrazelluläres Kalziumbindungsvermögen bei spontan hypertensiven Ratten.

Der Parathormonspiegel war bei SHR erhöht, ebenso war die renale Kalziumexkretion relativ erhöht (MC CARRON et al. 1982; ANDERSON et al. 1983; PARROTT-GARCIA et al. 1984; LAU et al. 1984).

Vitamin D₃ seinerseits bewirkt bei 5 und 12 Wochen alten SHR eine geringere intestinale Kalziumresorption als bei WKY (TORASSON et al. 1981; SCHEDL et al. 1984), der Kalziumtransport ist gemindert, bei unveränderter Natrium- und Wasseraufnahme.

Die Serumkonzentration von 1,25 (OH)₂D₃ war bei spontan hypertensiven Ratten und den normotensiven Kontrolltieren identisch. Allerdings wurde eine Erhöhung des Präkursors 25-Hydroxycholecalciferol bei SHR festgestellt

(SCHEDL et al. 1986). Niedrige Kalziumdiät erhöhte den Kalziumtransport und den $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gehalt bei SHR.

Funktionsbesonderheiten der glatten Muskulatur von Gefäßen und Geweben der spontan hypertensiven Ratten

Die Funktion der glatten Gefäßmuskulatur bei SHR ist verändert (KWAN, 1985; TRIGGLE et al. 1985; BOHR et al. 1984; WEBB et al. 1981a; WEBB et al. 1981b; HOLLOWAY et al. 1973).

In diesem Zusammenhang werden nicht die Versuche mit verschiedensten Substanzen an den Gefäßen berücksichtigt, sondern nur die Versuche, die mit der Kalziumwirkung agonistisch bzw. antagonistisch an der glatten Muskulatur in Zusammenhang stehen.

Lanthan bewirkte an der Aorta von 12 Wochen alten spontan hypertensiven Ratten deutliche Kontraktionen (HOLLOWAY et al. 1973; SHIBATA et al. 1973; GOLDBERG et al. 1977). Im Gegensatz dazu relaxierte die Fundusmuskulatur der SHR unter der Einwirkung von Lanthanchlorid (LaCl_3) (ALTMANN, 1977).

Durch Einwirkung von Lanthan auf Aortenstreifen von 12 Wochen alten SHR wurde der Influx von radioaktivem ^{45}Ca vermindert, der ^{45}Ca -Efflux gesteigert (ZSOTÉR et al. 1977). Im Gegensatz zu normotensiven Ratten in kalziumfreier Lösung kontrahierten die Gefäße von SHR stärker nach Zugabe von Kalzium. Die Ca^{2+} Permeabilität der glatten Muskelzelle war bei SHR erhöht und bestimmte so die Kontraktilität der Gefäße (FITZPATRICK et al. 1980).

Die Sensitivität der glatten Gefäßmuskulatur für Strontium und Lanthan fanden HANSEN und BOHR (1975) bei SHR gegenüber WKY erhöht und die Kontraktilität der Gefäße vermindert.

In der A. femoralis (FIELD et al. 1985) und den Aa. mesenteriales (MULVANY et al. 1980) wurde die Sensitivität für Noradrenalin durch Kalziuminkubation erhöht. Die Sensitivität wurde nicht durch erhöhte Kaliumkonzentration gesteigert (MULVANY et al. 1980; HOLLOWAY et al. 1973).

Bei Inkubation von Aortenstreifen 5-7 Monate alter spontan hypertensiver Ratten in kalziumfreier Lösung unter Zugabe von Noradrenalin relaxierte das Gefäß - die Kontraktion wurde bei SHR um 75% gegenüber 20% bei WKY verringert (LEDERBALLE-PEDERSEN et al. 1978). Erfolgte die Depolarisation durch Kalium, ließ die Sensitivität der Mesenterialgefäße von SHR für Kalzium nach (GEORGE et al. 1975). Die Kalziumsensitivität in Anwesenheit von Noradrenalin ist bei 4 Monate alten SHR gegenüber den 4 Wochen alten hypertensiven Ratten erhöht (MULVANY et al. 1980; TSUDA et al. 1984). Daraus wurde gefolgert, daß sich Gefäßsensitivität durch Noradrenalin für Kalzium bei SHR abnorm erhöhte und in der Anwesenheit von Kalium normalisierte (MULVANY et al. 1980).

Die Relaxation der Vasa deferentia von SHR nach Einwirkung von Noradrenalin ist gegenüber den normotensiven Ratten verzögert (SAKAI et al. 1984). Nach Auffassung der Autoren bestehen keine Unterschiede in den Gefäßfunktionen bei SHR und WKY nach Einwirkung von K^+ , Ca^{2+} und Noradrenalin.

FOLKOW et al. (1977) schließen aus der Tatsache einer Steigerung der Gefäßsensibilität der SHR bei erhöhten Ca^{2+} -Konzentrationen, daß im Bereich der Zellmembran der Gefäßmuskulatur Besonderheiten vorliegen.

Die erhöhte Kalziumdurchlässigkeit der Zellmembran schien eine Besonderheit der SHR (SUTTER, 1985), durch die Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration erhöhte sich die Kontraktionsbereitschaft der glatten Gefäßmuskulatur.

Extrazellulärer Kalziumgehalt bei spontan hypertensiven
Ratten und Wechselwirkungen zwischen Kalzium, Kalmodulin
und zyklischen Nukleotiden

Der Serumkalziumspiegel war bei 5 und 12 Wochen alten SHR niedriger als bei den normotensiven Kontrollgruppen. Der Gesamtkalziumspiegel blieb bei allen Ratten stabil, jedoch war der Spiegel ionisierten Ca^{2+} im Plasma und das Verhältnis Gesamtkalzium zu ionisiertem Ca^{2+} bei 13 Wochen alten SHR deutlich erniedrigt (WRIGHT et al. 1982).

Kalzium wirkt mit dem Hormonrezeptor an der Zelle und bei der Weitergabe von Signalen über den second messenger cAMP (cyclo-Adenosinmonophosphat) mit.

Die inaktive Proteinkinase, bestehend aus einer katalytischen oder enzymatischen Untereinheit, benötigt eine aktive Untereinheit, die dann als aktive Proteinkinase in der Zelle wirksam werden kann.

Bei der Kontraktion der glatten Muskulatur wird die inaktive Myosinkinase mit Ca^{2+} -aktiviertem Kalmodulin zur aktiven Myosinkinase. Sie bewirkt die Kontraktion durch Phosphorylierung der Myosinköpfe. Die Einwirkung von Phosphatase bewirkt Relaxation. Dieser Vorgang ist kalziumabhängig, da nur so Kalmodulin aktiviert werden kann.

Kalmodulin, ein Kalzium-bindendes Protein, ist zwischen Zellmembran und Zellplasma lokalisiert und an der Regulation der zyklischen Nucleotide, der Sekretion und dem Kalziumtransport beteiligt (Ca^{2+} , Mg^{2+} , ATPase) (DAVID-DUPHILHO et al. 1985; CHEUNG, 1980; BOHR et al. 1984).

Der Kalmodulingehalt im Herzmuskel, der Aortenwand, den Nieren und dem ZNS bei SHR war gegenüber WKY deutlich erniedrigt (HIGAKI et al. 1985). HAMET et al. (1985) ermittelten dagegen erhöhte Kalmodulinkonzentrationen in Herz und Niere von SHR.

Katecholamine, Vasopressin, adrenokortikotropes Hormon (ACTH) fördern den Umbau von ATP über die Adenylatzyklase zu cAMP.

Die Phosphodiesterase in der Zelle reduziert weiter zu 5-AMP.

Die Enzyme wirken als Katalysatoren, deren Aktivität durch die Verfügbarkeit von cAMP bestimmt werden.

Zielorgane in der Zelle sind das endoplasmatische oder sarcoplasmatische Retikulum bzw. die Mikrosomen (BAKER et al. 1986; NICHOLLS, 1986; ENGLAND, 1986; VAUGHAN-JONES, 1986; BOLTON, 1986; MULVANY, 1986; WERTH et al. 1982).

Der aktive Transport von Kalziumionen durch das Sarcolemm war bei 3 Wochen alten spontan hypertensiven Ratten reduziert. Die $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase-Aktivität war bei SHR gesteigert. Kalmodulin hat gegenüber Kalzium bei SHR eine geringere Affinität (CIRILLO et al. 1984a; CIRILLO et al. 1984b).

Die Erhöhung der freien extrazellulären Ionenkonzentration bewirkte an der sarcoplasmatischen Membran eine Erhöhung der Kalzium-Kalmodulin-Bindung und eine Steigerung des ATP-abhängigen Kalziumtransports in die Zelle (DAVID-DUFILHO et al. 1985).

An der Erythrozytenmembran war der Kalmodulin-abhängige Kalziumtransport bei SHR um die Hälfte reduziert (ORLOV et al. 1983). Daraus resultiert nach POSTNOV et al. (1983) eine Erhöhung der intrazellulären ionischen Kalziumkonzentration.

Wenn Kalmodulin nur weniger aktiv in den Gefäßmuskelzellen ist und den Kalziumtransport nur unwesentlich steigert, so entfaltet sich vielleicht die größere Wirkung im Bereich des Locus coeruleus (SCHMID et al. 1983). Hier würde durch Kalmodulin die Adenylatzyklase stimuliert, was im Weiteren über gesteigerte Kalziumsensitivität diesen katecholaminergen Bereich beeinflussen könnte und zentral das sympathische Nervensystem aktivieren würde.

Adenylatzyklasesystem bei spontan hypertensiven Ratten

Die Enzymaktivität der Adenylatzyklase stimuliert die Bildung von cAMP.

Bei 10-12 Wochen alten spontan hypertensiven Ratten war die Aktivität der Adenylatzyklase in der Aorta gegenüber den normotensiven Ratten etwas erhöht (TRINER et al. 1975). Die Stimulation der Adenylatzyklase mit Natrium fluoratum steigerte die Aktivität um 50%.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam bereits AMER (1973), allerdings konnte die Enzymaktivität der Adenylatzyklase in der Aorta von SHR durch NaF nicht gesteigert werden.

Weitere Untersuchungen der Enzymaktivität in Gefäßen und des Herzens bei SHR unterschiedlichsten Alters (von 2 bis 36 Wochen) zeigten in den Resultaten eine reduzierte Aktivität und eine deutlich verminderte Ansprechbarkeit auf Isoproterenol (BHALLA et al. 1980; RAMANATHAN et al. 1976; LIMAS et al. 1984; AMER, 1983; TRINER et al. 1975; TAYLOR et al. 1975).

Der Gehalt von cAMP in der Zelle wird jedoch auch durch die im "second messenger"-System integrierte Proteinkinase und durch den Abbau mit Hilfe der Phosphodiesterase bestimmt.

Die Aktivität der cAMP abhängigen Proteinkinasen wurde bei spontan hypertensiven Ratten im Herzen (KUO et al. 1976; PRASHAD, 1985) und verschiedenen Gefäßen (SILVER et al. 1985) gemessen (COQUIL et al. 1980; BHALLA et al. 1976).

Die Aktivität wurde im Verhältnis von SHR zu WKY als gleich (KUO et al. 1976; WEI et al. 1977) und bei jungen SHR als erniedrigt angesehen (SILVER et al. 1985; COQUIL et al. 1980).

Im Herzen war die Proteinkinaseaktivität bei SHR niedriger als die Aktivität der cAMP-abhängigen Proteinkinase. PRASHAD (1985) unterschied cAMP-abhängige Proteinkinase Typ I und Typ II. Während die Enzymaktivität Typ II bis zur 12. Lebenswoche sich verdoppelte, reduzierte sich die Enzymaktivität Typ I fast auf die Hälfte.

Zusammenfassend ist über die Enzymaktivität der Proteinkinase in verschiedenen Geweben und verschiedenen Altersgruppen der SHR festzustellen, daß die Aktivität nie erhöht, eher unverändert war und sich mit zunehmendem Alter verringerte (HAMET et al. 1985).

Der cAMP-Gehalt im Herzmuskel (RAMANATHAN et al. 1978; LIMAS et al. 1977) und Aortenwand bei spontan hypertensiven Ratten wurde ab der 5. Lebenswoche erniedrigt gesehen (COQUIL et al. 1980; TOMITA et al. 1980; DONNELLY, 1978; TAYLOR et al. 1977) und nur in den Untersuchungen von CHATELAIN et al. (1985) erhöht gefunden. Die gesteigerte Aktivität der Phosphodiesterase in der Aorta reduziert den cAMP-Gehalt bei 2-6 Wochen alten SHR (TOMITA et al. 1980).

RAMANATHAN et al. (1976) fanden nur eine geringe Phosphodiesterase-Aktivität in Herz und Aorta (TAYLOR et al. 1977), wobei DONNELLY (1978) die Phosphodiesterase-Aktivität in Herz und Aorta unverändert fand.

Bedeutung der Zellmembran und der intrazellulären

Kalziumspeicher in der Gefäßmuskulatur

von spontan hypertensiven Ratten

Der Zellmembran der glatten Muskelzelle kommt eine wichtige Regulationsfunktion zu. Wie bereits anfangs erwähnt, wird der Kalziumeinstrom in die Zelle durch potential- und rezeptorgesteuerte Kalziumkanäle reguliert. Außerdem besteht die Möglichkeit, daß Ca^{2+} durch Membran-"lecks" in die Zelle

eintritt. Auch die unterschiedliche Erregung der Zellmembran und die Bildung von "excitatory junction potentials" sind für die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur von Bedeutung (BOLTON, 1979; BOLTON, 1986; STANFIELD, 1986; MATTHEWS, 1986; VAN BREEMEN, 1984; ITOH et al. 1985; DROOGMANN et al. 1985; GALLO et al. 1985).

Die Einwirkung des Kalziumantagonisten Bay k 8644 ermöglicht den Einstrom von Kalziumionen durch die potentialgesteuerten Kanäle in die Zelle. Bei 6 Wochen alten SHR bewirkte Bay k 8644 größere Kontraktionen in der Arteria femoralis als bei normotensiven WKY (ASANO et al. 1986; AOKI et al. 1986). Adäquate Kontraktionen konnten nur durch die Kalium induzierte Depolarisation der Zellmembran oder durch Stimulation des α -Rezeptors erreicht werden. Die Sensitivität der Gefäße von SHR war gegenüber Bay k 8644 höher als gegenüber Noradrenalin (NAKAYAMA, 1986).

In der Therapie der Hypertonie haben sich verschiedene Gruppen von Kalziumkanalblockern herausgebildet: Dihydropyridine (z.B. Nifedipin), Phenylalkylamine (z.B. Verapamil), Benzodiazepine (z.B. Diltiazem) u.a. (STANFIELD, 1986; ASANO et al. 1986; OHYA, 1986; ISHII et al. 1980; SUTTER, 1985; TSUDA et al. 1984; RUSKOAHO et al. 1985; NARITA et al. 1983).

Aortenstreifen von SHR relaxierten im Ca^{2+} -freien Medium unter Einwirkung von Nifedipin deutlich stärker als die von normotensiven Ratten (LEDERBALLE-PEDERSEN et al. 1978). Die von Kalium und Noradrenalin induzierte Kontraktion der glatten Muskulatur, wird durch die Einwirkung von Nifedipin deutlich gemindert (PATEL et al. 1986).

Weiterhin antagonisierte Nifedipin die Wirkung von Bay k 8644 und relaxierte die Gefäße der SHR (AOKI et al. 1986).

Geringe Nifedipinkonzentrationen bewirkten einen erhöhten ATP-Transport von Kalzium in die intrazellulären Vesikel, bei höheren Nifedipinkonzentrationen kam es zu keiner Kalziumakkumulation (DAVID-DUFILHO et al. 1984). Es ist

nicht klar, nach welchem Mechanismus Nifedipin an der Zellmembran wirkt bzw. auf die intrazellulären Mechanismen Einfluß nimmt, da es nicht die Kanäle passiert. Die Kalmodulinkonzentration in Gefäßen von SHR wurde durch die Anwesenheit von Nifedipin reduziert (RINALDI et al. 1987). In diesem Rahmen wird nicht auf die Vielfalt der Ergebnisse über die Therapie mit Kalziumantagonisten eingegangen. Es soll an einigen Beispielen deutlich gemacht werden, wie die pathophysiologischen Vorgänge an der glatten Muskelzelle verstärkt oder aufgehoben werden können und somit Hinweise auf die möglichen Ursachen der Hypertonie bei spontan hypertensiven Ratten erkennbar werden. In den Untersuchungen von KONDO et al. (1984) mit Verapamil wurden verschiedene Ergebnisse mit Nifedipin bestätigt. Es gab keine auffälligen Abweichungen. Allerdings vermutet sie Unterschiede in der Beschaffenheit der Kalziumkanäle zwischen spontan hypertensiven und normotensiven Ratten.

Die rezeptorgesteuerten Kanäle stehen unter α -Rezeptoren Einfluß. In den kaudalen Arterien von SHR wurden α_1 - und α_2 -Rezeptoren selektiv blockiert. Während der α_2 -Rezeptorenblockade unter Einwirkung von Noradrenalin und Kalium zeigten sich deutliche Kontraktionen (AQUEL et al. 1986).

LAPPE et al. (1984) stellten fest, daß bei spontan hypertensiven Ratten nach Agonisierung und Antagonisierung der zentralen und peripheren α -Rezeptoren Nifedipin den Blutdruck reduzierte. LAPPE und Mitarbeiter (1984) schließen nicht aus, daß Nifedipin zwar die Hauptwirkung auf die potentialgesteuerten Kalziumkanäle hat, aber sich eine Teilwirkung auf die rezeptorgesteuerten Kanäle erstreckt.

Das Ruhemembranpotential in Skelett- (MAC KAY et al. 1986) und Mesenterial- (CHEUNG et al. 1986) arterien war bei spontan hypertensiven Ratten niedriger

als bei normotensiven Ratten. Spontane "exitatory junction" Potentiale traten an glatten Gefäßmuskelzellen von SHR weit häufiger und intensiver als bei normotensiven Ratten auf.

Nach perivascularer Stimulation traten bei beiden Rattenarten sowohl die langsame Depolarisation als auch die excitatory junction potentials auf (MAC KAY et al. 1986).

Nifedipin hob die Kontraktionen der Mesenterialgefäße nach Noradrenalineinwirkung auf, allerdings blieb die Zellmembran depolarisiert (CHEUNG et al. 1986). MAC KAY et al. (1986) und CHEUNG et al. (1986) schließen aus ihren Ergebnissen, daß aufgrund eines niedrigen Membranpotentials und verminderten Membranwiderstands die Zellmembran von SHR durchlässiger ist als die von normotensiven Ratten.

Diese durchlässigen Stellen (Lecks) kommen in vielen Zellmembranen vor (CAUVIN et al. 1986; HOLLOWAY et al. 1973), könnten aber gerade bei SHR gehäuft auftreten und deshalb für die Veränderungen in der Zelle verantwortlich sein.

Ebenso wie durch Kalziumkanalblocker kann durch diätetische Maßnahmen der extra- bzw. intrazelluläre Kalziumspiegel bei spontan hypertensiven Ratten reduziert werden.

Durch hohe (1,05%) Magnesiumdiät senkte sich der Blutdruck bei jungen SHR, die renale Kalzium-, Magnesium- und Natriumexkretion war erhöht und bei niedriger Magnesiumfütterung (0,008%) deutlich reduziert (BERTHELOT et al. 1983).

Durch kadmiumreiche Fütterung reduzierte sich die Ca^{2+} -Aktivität in den Erythrozyten in gleichem Maße wie sich der Blutdruck verminderte. Wistar-Kyoto-Ratten reagierten vollständig anders, indem die kadmiumarme Diät den

Blutdruck senkte, jedoch kadmiumreiche Fütterung den Blutdruck leicht erhöhte und die intraerythrozytäre Kalziumaktivität deutlich anstieg (ZUMKLEY et al. 1985).

Kombinierte Fütterung mit Acidum ascorbicum (0,200 ppm, 1000 ppm) bewirkte ebenfalls eine Blutdruckreduktion bei SHR (YOSHIOKA et al. 1985).

Während bei der Verabfolgung von Magnesium und Kadmium die Vermutung nahe liegt, daß diese Erdalkalien in ionisierter Form die potentialgesteuerten Kalziumkanäle blockieren, wird bei der Wirkungsweise von Ascorbinsäure ein chelatbindender Effekt mit Kalziumionen in Betracht gezogen.

Die Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration (SPIEKER et al. 1985) bei hypertensiven Ratten steht entweder ursächlich 1. mit erhöhtem transmembranösen Kalziumtransport in Zusammenhang, oder 2. unterliegt einer geänderten humoralen Steuerung (ZIDEK et al. 1985).

Weiterhin muß 3. berücksichtigt werden, daß die intrazellulären Kalziumspeicher ebenfalls die Kalziumkonzentration im Protoplasma erhöhen oder erniedrigen.

Der intrazelluläre Kalziumgehalt in der Aorta von spontan hypertensiven Ratten war um 1/3 höher als der der normotensiven Ratten (SPIEKER et al. 1985).

In Adipozyten (POSTNOV et al. 1981), Lymphozyten, Thrombozyten (KRAVTSOV et al. 1984; BRUSCHI et al. 1985; ORLOV et al. 1983) und Erythrozyten (ZIDEK et al. 1981; SUTTER, 1985) hypertensiver Ratten wurden gegenüber den normotensiven Kontrolltieren erhöhte Kalziumkonzentration gemessen.

ORLOV und Mitarbeiter (1983) sind der Auffassung, daß der erhöhte Kalziumgehalt in den Thrombozyten der SHR durch die reduzierte Kalmodulinaktivität begünstigt wird.

YAMORI et al. (1985) ziehen in Betracht, daß durch erhöhte Membran-permeabilität und Na^+ -exkretion die Kalziumkonzentration im Zytoplasma zunimmt.

Die Aufnahme oder Wiederaufnahme von Ca^{2+} in das sarcoplasmatische Retikulum ist von der Aktivität und Konzentration der Ca^{2+} -ATPase abhängig (ENDO, 1977).

Die basale Aktivität der ATPase im sarcoplasmatischen Retikulum der Herzen von SHR war erhöht (LIMAS et al. 1977; AOKI et al. 1974). Die Ca^{2+} -aktivierte ATPase im sarcoplasmatischen Retikulum des Herzens (AOKI et al. 1974; DAVID-DUFILHO et al. 1985) und in den Mikrosomen der Aorta (MOORE et al. 1975; BHALLA et al. 1978) war bei 3 und 8 bis 19 Wochen alten SHR deutlich niedriger. Sowohl in den Zellorganellen des Herzens als auch der Aorta war die Kalziumabgabe in das Sarcoplasma bei SHR normal, jedoch die Aufnahme vermindert (AOKI et al. 1974; AOKI et al. 1976; MOORE et al. 1975; BHALLA et al. 1978; LIMAS et al. 1977).

Insgesamt hatten die SHR eine niedrigere maximale Bindung von Kalzium an die Membran des sarcoplasmatischen Retikulums als die normotensiven WKY (DAVID-DUFILHO et al. 1985; LIMAS et al. 1977; AOKI et al. 1976).

Diskussion

AOKI (1986) hat in seiner Membrantheorie die pathophysiologischen Auswirkungen des Kalziumstoffwechsels im hypertonen Organismus dargestellt.

Die reduzierte Kalziumbindung an die Zellmembran, verminderter Ca^{2+} -Aufnahme ins sarcoplasmatische Retikulum führt zu einer Depolarisation der Zellmembran und zur Aktivierung der potentialgesteuerten Kanäle. Dadurch wird der

intrazelluläre Kalziumspiegel erhöht. Außerdem wird eine erhöhte Anzahl von Kalziumkanälen festgestellt, was zusätzlich zum vermehrten Ca^{2+} -Influx führt und somit die Kontraktionsbereitschaft der glatten Muskulatur erhöht. Die Kalziumkonzentration bewirkt eine verminderte Relaxation der Gefäßmuskulatur. Dies führt zur Arterienwandverdickung (Hyperplasie und Hypertrophie) und Reduktion des Lumens. Jede Verminderung des Gefäßdurchmessers führt zur Erhöhung des peripheren Widerstandes und dies resultiert in der Hypertonie (AOKI, 1986).

Obwohl eine erhöhte Plasmakonzentration des Parathormons (ANDERSON et al. 1983) gemessen wurde, blieb der extrazelluläre Kalziumspiegel gleich oder war etwas erniedrigt (WRIGHT et al. 1982).

Durch Fütterungsmaßnahmen wie Kalzium-, (AYACHI, 1979; MC CARRON et al. 1981; BUKOSKI et al. 1986) Magnesium-, (BERTHELOT et al. 1983) Kadmium- (ZUMKLEY et al. 1985) und Ascorbinsäure-Diät (YOSHIOKA et al. 1985) wurde der Blutdruck gesenkt und die renale Kalziumexkretion erhöht (PARROTT-GARCIA et al. 1984).

ANDERSON und Mitarbeiter (1983) sehen als mögliche Erklärung eine Aktivierung des Inosital-Lipid-Zyklus. Andererseits wäre auch denkbar, daß bei einer Kalziumübersversorgung der Ca^{2+} -Influx in die Zelle blockiert und die renale Exkretion excessiv erhöht wird (Ca^{2+} -Leck), sodaß es kompensatorisch zur Relaxation der glatten Muskulatur kommen kann und der periphere Widerstand gesenkt wird (PARROTT-GARCIA et al. 1984; LAU et al. 1984). Bei den bivalenten Kationen (Mg, Kd) und der Ascorbinsäure wäre eine Blockade der potentialgesteuerten Kalziumkanäle denkbar.

Eine erhöhte Ca^{2+} -Konzentration wurde von TOBIAN et al. (1966) in hypertonen Gefäßen ermittelt.

Bei spontan hypertensiven Ratten stellten HIRATA und Mitarbeiter (1986) eine Zunahme der Zellproliferation fest, diese kann sich nur aus einem erhöhten

intrazellulären Kalziumgehalt erklären. Auch der Kalziumgehalt der Tunica media war um 30% erhöht (SPIEKER et al. 1985). Dies spricht für einen gesteigerten intrazellulären Kalziumgehalt bei spontan hypertensiven Ratten. Ursächlich besteht die Möglichkeit des vermehrten Influx von Kalziumionen durch a) potentialgesteuerte Kanäle; b) rezeptorgesteuerte Kanäle; c) Membranlecks.

Als Folge des erhöhten Kalziumspiegels im Protoplasma zeigte sich ein reduzierter cAMP Gehalt (RAMANATHAN et al. 1978; LIMAS et al. 1977; COQUIL et al. 1980; TOMITA et al. 1980; DONNELLY, 1978; TALOR et al. 1977). Die Enzymaktivitäten der Adenylatzyklase (BHALLA et al. 1980; RAMANATHAN et al. 1976; TRINER et al. 1975) waren reduziert, die Aktivität der Phosphodiesterase war unverändert (DONNELLY, 1978). Dies spricht für einen kompensatorischen Mechanismus, einer down-Regulation des second messenger-Systems. Die Ergebnisse über die verschiedenen Enzymaktivitäten erscheinen deshalb widersprüchlich, da sich die Bestimmungsmethoden unterscheiden und es sich um sehr geringe Substratkonzentrationen handelt. Diese Tatsachen beinhalten für die Ergebnisse starke Abweichungen und schwer einzuschätzende Ungenauigkeiten. Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß auch andere Hormonsysteme die Enzymkonzentration und Aktivität während des Versuchs beeinflussen und somit ebenfalls eine unbekannte Fehlerquote darstellen (HAMET et al. 1978). Außerdem untersuchten nicht alle Autoren alle Enzymsysteme gleichzeitig, sodaß zwar der gefolgerte Rückschluß aus den Ergebnissen logisch war, aber nicht durch zusätzliche Ergebnisse verifiziert wurde.

Der Kalmodulingehalt wurde in verschiedenen Geweben bei SHR einerseits deutlich erniedrigt (HIGAKI et al. 1985), andererseits erhöht (HAMET et al. 1985) gefunden.

Für den vermehrten Kalziuminflux ins Sarcoplasma spricht die Wirksamkeit von Kalziumkanalblockern (STANFIELD, 1986; ISHII et al. 1980; SUTTER, 1985; PATEL et al. 1986; DAVID-DUFILHO et al. 1984) und des Kalziumantagonisten Bay k 8644 (AOKI et al. 1986). Die Blockade der potentialgesteuerten Kanäle führt zur Relaxation der glatten Muskulatur der SHR und reduziert den peripheren Widerstand.

Während Nifedipin hauptsächlich die potentialgesteuerten Kalziumkanäle hemmt, wurde aber auch eine Hemmwirkung auf rezeptorgesteuerte Kanäle festgestellt (LAPPE et al. 1984), ansonsten werden die rezeptorgesteuerten Kanäle durch α -Antagonisten blockiert (AQUEL et al. 1986). Die erhöhte Kontraktionsbereitschaft der Mesenterialgefäße nach Noradrenalineinwirkung schreiben MULVANY und Mitarbeiter (1980) einer erhöhten Durchlässigkeit der rezeptorgesteuerten Kanäle zu.

Die Membranstabilität ist bei SHR herabgesetzt durch einen erhöhten turnover von Kalium- und Chloridionen (JONES, 1973). Ein abfallender Natriumgradient begünstigt den Ca^{2+} -Einstrom und führt zur Erhöhung des peripheren Widerstands (BLAUSTEIN, 1977).

POSTNOV et al. (1976) finden einen erhöhten Na^+/K^+ -Austausch in Erythrozyten von spontan hypertensiven Ratten. Daraus resultiert ein verminderter Membranwiderstand und ein geringes Membranpotential (MAC KAY et al. 1976; CHEUNG et al. 1986). Dies alles spricht für eine Undichtigkeit (Leck) der Zellmembran, die auch zur erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration beiträgt (CAUVIN et al. 1986; HOLLOWAY et al. 1973).

Weiterhin bestätigen AOKI und Mitarbeiter (1974; 1976), daß auch durch verminderte Aufnahme ins sarcoplasmatische Retikulum der Plasmakalziumspiegel angehoben wird.

Die erhöhte Sensitivität und Kontraktilität der Gefäße von SHR läßt sich auf Membrandefekte in der glatten Muskelzelle zurückführen. Die Fehlregulation in der Ca^{2+} -Aufnahme und Abgabe deutet sich bereits im prähypertensiven Stadium an (HIRATA et al. 1986) und ist möglicherweise ein genetischer Defekt und somit ursächlich an der Pathogenese der Hypertonie bei SHR beteiligt.

STRUKTUR- UND FUNKTIONSVERÄNDERUNGEN IM ARTERIELLEN UND VENÖSEN GEFÄßSYSTEM MIT AUSWIRKUNG AUF DIE HYPERTONIE BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN

Die Hypertonie bei SHR wird durch den erhöhten peripheren Widerstand aufrechterhalten (FOLKOW et al. 1973; LAIS et al. 1974; NUMAO et al. 1975; IRIUCHIJIMA et al. 1975; MULVANY, 1983; GRANGER et al. 1985; PFEFFER et al. 1973). Welche möglichen Einflüsse die Erhöhung bewirken, soll nachfolgend erklärt werden.

Das Herz als zentrales Kreislauforgan zeigte bei SHR eine normale Leistung bei erhöhtem peripheren Widerstand (NUMAO et al. 1975; IRIUCHIJIMA et al. 1975). In der 5. (EVENWEL et al. 1983) und der 12. Lebenswoche (PFEFFER et al. 1973) wurde bei SHR eine erhöhte Herzfrequenz und Blutdurchströmungsgeschwindigkeit in der Aorta beobachtet bei normalem peripheren Widerstand. Dies würde bedeuten, daß erst sekundär der periphere Widerstand und primär neurohumorale Einflüsse eine Steigerung der Herzleistung veranlassen (FOLKOW et al. 1973; PFEFFER et al. 1984; NORLANDER, 1984). Eine andere Möglichkeit wird darin gesehen, daß bereits postnatal neurale und nichtneurale Einflüsse die Blutdruckerhöhung bei SHR auslösen (SMITH et al. 1984; GRAY, 1984).

Morphologische Veränderungen des Myocards bei SHR

Bereits in der 4. Lebenswoche wurden Veränderungen am Myocard bei SHR festgestellt (OKAMOTO et al. 1964; OKAMOTO 1969). Es herrschte die Meinung vor, daß die Linksherzhypertrophie durch die Einwirkung des sympathischen Nervensystems begünstigt wird (WATANABE et al. 1985), da sie in der prähypertensiven Phase durch β -Rezeptorenblocker vermieden werden konnte (MOTZ et al. 1985; TUCKER et al. 1984; LAUVA et al. 1985; PFEFFER et al.

1984; YAMORI, 1974). Als Folge der neurohumoralen Wirkung wurde die Herzarbeit erhöht und durch Myocardhypertrophie kompensiert. Das endsystolische Druckvolumen erhöhte sich und führte bei SHR zu einer weiteren Verdickung der Wand des linken Ventrikels (NISHIMURA et al. 1985; HALLBÄCK-NORLANDER et al. 1979; NORLANDER, 1984; FOLKOW, 1978). Im Myocard war bei 7 Monate alten SHR die Anzahl der Kapillaren vermindert, der Durchmesser der Kapillaren vergrößerte sich. Bei zunehmender Myocardhypertrophie erhöhte sich zwischen dem 7. und 15. Lebensmonat die Kapillardichte (TOMANEK et al. 1982). Durch den erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels erhöhte sich mit der Kapillardichte auch die Anzahl der Kapillarzweigen (RAKUSAN et al. 1984).

Morphologische Veränderungen des arteriellen Gefäßsystems in der Hypertonie bei SHR

Das Gefäßsystem adaptiert sich an die Hypertonie. Diese Umbauvorgänge setzen bereits früh ein, sodaß diese Gefäßstrukturveränderungen ihrerseits wieder den Gefäßtonus beeinflussen (WEBB et al. 1981b).

Diese Umbauvorgänge könnten die Gefäßsensitivität für Katecholamine verstärken (FOLKOW et al. 1970a; BERECEK et al. 1980), die erhöhte Proteinbiosynthese in der glatten Gefäßmuskulatur könnte Ursache für die gesteigerte Empfindlichkeit sein (KANBE et al. 1983). Durch Schädigung der Endothelzellen der Gefäßintima wurde auch die Gefäßrelaxation erheblich beeinträchtigt, was auch für eine Gefäßstrukturveränderung mit Auswirkung auf den Bluthochdruck spräche (KONISHI et al. 1983).

In Betracht wurde auch gezogen, daß ein geändertes Rezeptorverhalten durch den katecholaminergen Einfluß die Gefäßsensibilität steigerte (TRIGGLE et al. 1985; LAHER et al. 1984; MULVANY, 1983; NUMAO et al. 1975; LAIS et al. 1975; IRIUCHIJIMA et al. 1975; HOLLOWAY et al. 1973).

Durch die Anwesenheit von Kalziumionen konnte die Kontraktionsbereitschaft der glatten Muskelzelle und die Sensitivität für Noradrenalin gesteigert werden (MULVANY et al. 1980).

Fast zeitgleich mit der Myocardhypertrophie im prähypertensiven Stadium adaptierten sich die Gefäße im Körperkreislauf (LEE, 1985).

In der Arteria myotopica der Mesenterialarterien wurde bei 3-5 Wochen alten SHR eine Gefäßwandverdickung festgestellt. Die glatten Muskelzellen der Tunica media in dem Bereich waren hyperplastisch, die Innervation verstärkt (LEE, 1985).

Das Verhältnis von Gefäßwand zu Gefäßlumen und von Media zu Gefäßlumen war nach maximaler Relaxation ab der 8. Lebenswoche erhöht (NORDBORG et al. 1983). Bei 7 Monate alten SHR erhöhte sich das Verhältnis Media/Lumen weiter (FOLKOW et al. 1971; NORDBORG et al. 1983). In den Gefäßen der SHR zeigten sich degenerative Erscheinungen der Intima mit Vakuolenbildung im Endothel. Die Vakuolen wurden durch glatte Muskelzellen ersetzt wurden.

Die hypertrophierte Tunica media enthielt hyperplastische, degenerierte und nekrotisierte glatte Muskelzellen (AMANO, 1975; VERHEYEN et al. 1974; WEXLER et al. 1981).

Makro- und Mikrozirkulation der Hypertonie bei SHR

Die Hypertrophie der Widerstandsgefäße wirkt weiter in das Kapillargebiet (FOLKOW et al. 1970b). Als Folge ändert sich der Strömungswiderstand in den Gefäßen (FOLKOW et al. 1976). Im nachfolgenden Kapillargebiet wird der Gefäßtonus durch Autoregulation bestimmt, zentral gerichtet nimmt die neural-humorale Steuerungskomponente zu (HENRICH et al. 1978).

Im M. cremaster wurden die Arteriolen 1.-4. Ordnung im innervierten, denervierten und relaxierten Zustand untersucht. Die Arteriolen 3. und 4. Ordnung waren bei SHR verkürzt, ihre Oberfläche vermindert. Durch Denervierung und Relaxation konnte Länge und Oberfläche der Arteriolen erhöht werden. Der Verzweigungsgrad der Arteriolen war bei SHR deutlich geringer als bei WKY. Die Rarefikation nahm mit dem Verlauf der Hypertonie weiter zu (FUNK et al. 1985; PREWITT et al. 1982; CHEN et al. 1981). Die Verminderung der Arteriolen wurde mit 30% (HAACK et al 1980) bis 50% (HENRICH et al. 1978) angegeben. Dabei war der Durchmesser um 22-26% erhöht (HAACK et al. 1980).

Der mikrovaskuläre Widerstand war bei 8 Wochen alten SHR um das 4-fache höher als bei WKY. Der Widerstand konnte auch nicht durch Vasodilatoren auf die Normwerte von WKY gesenkt werden, er blieb doppelt so hoch. Die Sensitivität für Noradrenalin war bei SHR erhöht (ROY et al. 1984). Der Gefäßdruck im Kapillargebiet war ebenfalls erhöht (KORTHUIS et al. 1985). HENRICH et al. (1978) stellten eine Rarefikation im Bereich des venösen Kapillargebiets und der Venolen fest. Hierdurch wurde über den erhöhten Venendruck der totale periphere Widerstand erhöht (GRANGER et al. 1985; TRIPPODO et al. 1981b).

Die Autoregulation wurde durch eine erhöhte neurale Versorgung, die bis in den präkapillären Bereich wirkte, bei SHR gestört. Der myogene Tonus beeinflusste in diesem Gebiet die Autoregulation (GRANGER et al. 1985). ALSON et al. (1985) fanden die Autoregulation der Arteriolen ungestört und machten Strukturveränderungen in diesem Bereich für die erhöhten Druckverhältnisse bei SHR verantwortlich.

Im venösen Bereich des Kapillargebietes wurde einerseits Rarefikation der Venolen bei unveränderter Arteriolenzahl ermittelt (WIEGMAN et al. 1979), andererseits reduzierte Arteriolen bei erhöhter Venolendichte (HUTCHINS et al. 1979). Die Gesamtvenenkapazität war bei SHR reduziert (SIMON, 1976; GREENBERG et al. 1975; TRIPPODO et al. 1981b).

Morphologische Veränderungen des venösen Gefäßsystems

bei spontan hypertensiven Ratten

Die Vena portae zeigte sich bei SHR in ihrer Gesamtheit eine geringere passive Dehnbarkeit, der Gefäßtonus war erhöht. Die Reaktivität der Pfortader von SHR auf Vasokonstriktoren wurde durch die Anwesenheit von Kalziumionen deutlich gesteigert (GREENBERG et al. 1975; HERMSMEYER 1977).

Diskussion

Für die Erhöhung des peripheren Widerstandes werden verschiedene Ursachen genannt:

1. Gefäßhypertrophie als Strukturveränderung des Gefäßsystems, die den Strömungswiderstand erhöht (FOLKOW et al. 1970b; FOLKOW, 1978; WEBB et al. 1981b).
2. Erhöhte Sensitivität für Vasokonstriktoren oder eine gesteigerte Kontraktilität der glatten Gefäßmuskulatur (BERECEK et al. 1980; TRIGGLE et al. 1985; LAHER et al. 1984; MULVANY et al. 1980; FOLKOW et al. 1970a).
3. Unbekannte humorale Faktoren (GREENBERG et al. 1981; LAIS et al. 1974).

Die Hypertrophie des Myocards wird durch neurohumorale Einwirkung bereits im prähypertensiven Stadium induziert (TOMANEK et al. 1980; WATANABE et al. 1985). Die veränderten Druckverhältnisse werden peripher durch Gefäßhypertrophie kompensiert. Diese Umbauvorgänge sind vielfältig (AMANO, 1976; VERHEYEN et al. 1974) und werden zum Teil wie die Vermehrung des Nicht-Kollagen-Proteinanteils dem erhöhten Sympathikuseinfluß zugeschrieben (NAKADA et al. 1978; YAMORI et al. 1976; YAMABE et al. 1974). Die Gefäßhypertrophie

bewirkt ihrerseits wiederum Erhöhung des Gefäßinnendrucks, die sich bereits in der 8. Lebenswoche bei SHR manifestiert (NORDBORG et al. 1983). Als Folge wird die Elastizität des Gefäßes gemindert. Dieser Elastizitätsverlust wird sowohl im arteriellen als auch im venösen Gefäßsystem beobachtet (GREENBERG et al. 1975). Die Gefäßhypertrophie nimmt proportional mit dem Gefäßdurchmesser ab. Dann werden die geänderten Druckverhältnisse durch andere Mechanismen reguliert (FOLKOW et al. 1970b). Der Gefäßtonus wird bis zum Kapillargebiet durch neurohumorale Faktoren bestimmt (MULVANY, 1983). Der Blutfluß ist verlangsamt (GOLDSTEIN et al 1984). Zum Kapillargebiet wirkt dann verstärkt die lokale Autoregulation (HENRICH et al. 1978). Dies hat die Wirkung, daß die präkapillären Arteriolen den Strömungswiderstand vermindern, indem sie sich in der Länge verkürzen, um so einen größeren Gefäßdurchmesser zu bilden (FUNK et al. 1985; PREWITT et al. 1982; CHEN et al. 1981; HAACK et al 1980). Ihr Gesamtverzweigungsgrad wird bis zu 50% gemindert (HENRICH et al. 1978). Diese Rarefikation ist typisch für die Auswirkung der Hypertonie bei SHR.

Der erhöhte Kapillardruck wirkt sich auch in das venöse Gebiet aus (SIMON, 1976; GRANGER et al. 1985). Die Gefäßoberfläche ist nicht verändert, doch wird durch den erhöhten Kapillardruck eine erhöhte Proteinabgabe durch die Kapillarwand beobachtet (KORTHUIS et al. 1985).

Der erhöhte Venendruck und die reduzierte Elastizität der Venen erhöhen das Fördervolumen des Herzens und tragen so zur Aufrechterhaltung der Hypertonie bei SHR bei. Es zeichnet sich deutlich ab, daß die Autoregulation bei SHR durch einen erhöhten myogenen Tonus beeinflusst wird (ROY et al. 1984). Dies bedeutet, daß durch die Einwirkung der Katecholamine bis in die Peripherie strukturelle und pathologische Veränderungen induziert werden, die durch Rarefikation, Vergrößerung des Gefäßlumens und Verminderung des Strömungswiderstands bei SHR kompensiert werden (FRÖHLICH, 1982). Diese

Kompensation kann nur über eine begrenzte Zeit wirksam sein und findet ihren Niederschlag in Arteriosklerose, Nephrosklerose mit nekrotischen Gefäßläsionen und Periarteriitis nodosa als pathologische Schädigung der Endorgane (OKUDA et al. 1984; OKAMOTO, 1969; WEXLER et al. 1981).

Die Strukturveränderungen des Gefäßsystems beeinflussen den peripheren Widerstand autonom. Doch scheint es naheliegend, daß sie durch erhöhte Sympathikuswirkung induziert werden (FOLKOW, 1978; NORLANDER, 1984). Demgegenüber besteht die Meinung, daß die Strukturveränderungen als nicht neuraler Faktor und die gesteigerte Sympathikusaktivität als neurogene Einwirkung bei SHR getrennt angelegt sind und postnatal synergistisch und nicht als Folge ihre Wirkungen entfalten können (SMITH et al. 1984; GRAY, 1984). Das Gefäßsystem wirkt entscheidend bei der Entstehung der Hypertonie mit und ist aufgrund der Strukturveränderungen in der Lage, den Hochdruck bei SHR aufrecht zu erhalten mit der irreversiblen Schädigung der Endorgane.

BEDEUTUNG DES IMMUNSYSTEMS IM ZUSAMMENHANG MIT DER ENTSTEHUNG DER HYPERTONIE BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN

Bei den Todesursachen von spontan hypertensiven Ratten wurden als pathologisch-anatomische Diagnosen Hirnblutungen in verschiedenen Teilgebieten des ZNS, Myocardinfarkt, Nephrosklerose, Periarteriitis nodosa und Arteriosklerose gefunden (OKAMOTO et al. 1964; OKAMOTO, 1969).

Bei der Periarteriitis nodosa fand man eine erhöhte Anzahl Monozyten und Granulozyten sowie einen erhöhten "natural thymocytotoxic autoantibody" (NTA) Autoantikörpertiter (TAKEICHI et al. 1981a; TAKEICHI et al. 1981b; TAKEICHI et al. 1983).

Ob dieser Autoantikörper mit der Entstehung der Hypertonie bei spontan hypertensiven Ratten in Zusammenhang stehen könnte, wurde in verschiedenen Tests geprüft.

Der Rosettentest mit Schweineerythrozyten zeigte ab dem 1. Lebensmonat eine abnehmende Tendenz. Es wurden nur halb so viele Rosetten bildende T-Lymphozyten bei SHR gegenüber normotensiven Ratten gezählt (TAKEICHI et al. 1980).

Der Rosettentest mit Schaferythrozyten ergab deutlich geringere Werte (TAKEICHI et al. 1981b).

Die Mitoserate der T-Lymphozyten war erheblich gemindert. Dies spräche für eine manifestierte Immunsuppression bei SHR (TAKEICHI et al. 1980). Es wurden vermindert humorale Antikörper gebildet. Die Transformationsauslösung der Lymphozyten war um $1/5$ reduziert (TAKEICHI et al. 1980).

Spontan hypertensive Ratten bildeten ab dem 1. Lebensmonat Autoantikörper, die in anderen Rattenstämmen immunsuppressiv wirkten. Andere Rattenstämme bildeten keine Autotoxischen Antikörper (TAKEICHI et al. 1981a).

Durch adäquate Transplantation lymphatischen Gewebes wurde die T-Lymphozytenfunktion wieder hergestellt (BA et al. 1982), dabei wurde der Blutdruck gesenkt und Gefäßläsionen vermieden (NORMAN et al. 1985).

Durch geschädigte T-Lymphozytenfunktion wird die Gesamtabwehrlage bei SHR verschlechtert (TAKEICHI et al. 1981b).

Die verzögerte Antikörperbildung auf Antigene bei spontan hypertensiven Ratten normalisierte sich durch Zuführung von lymphatischem Gewebe (KOMORIYA et al. 1984).

Wegen der T-Lymphozytenverminderung wurde eine zusätzliche Tumoranfälligkeit vermutet (TAKEICHI et al. 1983). Die Aktivierung der T-Lymphozyten durch Immunstimulation induzierte die Bildung von Killerzellen, die gegen das Tumorstadium gerichtet waren (TAKEICHI et al. 1985).

Ein Antiserum gegen T- und B-Lymphozyten senkte bei spontan hypertensiven Ratten den Blutdruck, jedoch nicht auf die Werte der normotonen Ratten (BENDICH et al. 1981).

Immunsuppression durch Cyclophosphamid konnte den Bluthochdruck bei 16 Wochen alten SHR bessern und blieb bei normotensiven Ratten wirkungslos (KHRAIBI et al. 1984).

Als Folge der veränderten Immunlage bei SHR zeigte sich ein erniedrigter Vitamin E Gehalt im lymphatischen Gewebe (BENDICH et al. 1983b). Durch erhöhte Vitamin E Gaben konnte die Rosettenanzahl im Rosettentest bei SHR verdoppelt werden, bei WKY hatte Vitamin E keine Wirkung. Der Blutdruck wurde nicht beeinflusst (BENDICH et al. 1983a).

Diskussion

Das eindeutige Auftreten der Immunsuppression mit Lymphozytenverminderung und Anstieg der autotoxischen Antikörper zeitgleich mit der Hypertonie wird von einigen Autoren auch als genetischer Defekt angesehen, der das Entstehen der

Hypertonie begünstigt (TAKEICHI et al. 1980; TAKEICHI et al. 1981a; TAKEICHI et al. 1981b; NORMAN et al. 1985).

Durch Antilymphozytenserum, Implantation von unverändertem lymphatischen Gewebe konnte der Blutdruck bei SHR gesenkt werden (KHRAIBI et al. 1981; BENDICH et al. 1981), aber nicht auf die Normwerte von WKY.

Die Störung des Immunsystems ist unbestritten. Durch Vitamin E Gaben war eine Beeinflussung möglich (BENDICH et al. 1983a; BENDICH et al. 1983b).

Es ist aber auch denkbar, daß SHR sowohl die Anlage zur Hypertonie und davon getrennt die Veranlagung zur Autoimmunkrankheit in sich tragen (BA et al. 1983).

Diese Erkrankungen treten zeitgleich auf und verschlimmern sich alterskoreliert (KOMORIYA et al. 1984).

Diese Erkenntnisse beinhalten die Möglichkeit die SHR als Versuchstiergruppe für die Hypertonie und für die Immun- und Tumorforschung zu nutzen (TAKEICHI et al. 1985; TAKEICHI et al. 1983). Die Untersuchungen können nur ein Anfang in der weiteren Suche nach Zusammenhängen zwischen Immunsystem und Hypertonie sein.

Bis jetzt läßt sich nicht erkennen, daß die Immunsuppression bei SHR die Hypertonie auslösen könnte und umgekehrt.

DISKUSSION

Die Steuerung des Blutdrucks wird von verschiedenen Regelgrößen bestimmt. In der spontanen Hypertonie der SHR hat sich schon anfänglich (OKAMOTO et al. 1963; AOKI et al. 1963; OKAMOTO, 1969) abgezeichnet, daß die nervale Beeinflussung des Gesamtgefäßsystems über das zentrale und periphere sympathische Nervensystem die Blutdruckerhöhung begünstigt (HOWES et al. 1984; NAGAOKA et al. 1977).

Die gesteigerte Sympathikus-Aktivität drückt sich bei jungen SHR in der erhöhten Katecholaminkonzentration in verschiedenen Gebieten des ZNS und im Plasma aus. Die prähypertensive Phase gibt über die Beeinflussung des Sympathikus am besten Auskunft. Zu diesem Zeitpunkt ist auch erkennbar, daß die depressorischen Einflüsse von Dopamin durch den Sympathikus gehemmt werden (KAWABE et al. 1983). Exogene Beeinflussung durch Kochsalzzufuhr kann die Sympathikusaktivität bei SHR erhöhen (NAGATSU et al. 1975). Es wird beschrieben, daß Futterrestriktion den Blutdruck senken kann, indem die Sympathikusaktivität gemindert wird (YOUNG et al. 1978). Unterstützend in pressorischer Hinsicht wirken auch die Neuropeptide (HUTCHINSON et al. 1981a; HUTCHINSON et al. 1981b; HAHN et al. 1982). Doch dieses neuere Untersuchungsgebiet ist noch nicht ausreichend erforscht. Endogene Opiate können in ihrer Funktion als Neuromodulatoren die Blutregulation mit beeinflussen (KASTIN et al. 1986; UNGER et al. 1984a).

Melatonin könnte auch in die Blutdruckregulation mit einwirken, da es als hypotensiver Faktor im prähypertensiven Stadium auftritt und dann in der Plasmakonzentration in der Hypertonie wieder abfällt (KAWASHIMA et al. 1984). Aber auch hier scheint es wahrscheinlich, daß die Gegenregulation zu Melatonin durch zentrale Katecholamine induziert wird. Hier müßten weitere Untersuchungen die Bedeutung von Melatonin in der Hypertonie bei SHR klären.

ADH und Serotonin wirken zentral unterstützend mit dem sympathischen Nervensystem. Allerdings bewirken nur unphysiologisch hohe ADH-Dosen eine Blutdrucksteigerung, eine Gegenregulation durch vagale Afferenzen fand nur bedingt statt (BRUNNER et al. 1983; IZDEBSKA et al. 1982; CASTO et al. 1985). Serotonin moduliert mit Noradrenalin den peripheren Gefäßtonus, wirkt postsynaptisch vasokonstriktorisch und fördert das präsynaptische Noradrenalin uptake (SU et al. 1985; KUBO et al. 1983). Die präsynaptisch vermittelte Vasodilatation ist bei SHR gehemmt.

Auch hier zeigte sich die unzureichende depressorische Reaktion auf blutdruckerhöhende Einflüsse bei SHR.

Das extrarenale Renin-Angiotensinsystem hat sich als ein wichtiger Vermittler in der Steuerung des Blutdruckes erwiesen. Es zeigt sich, daß die Stimulation von Angiotensin II-Rezeptoren im ZNS die depressorische Wirkung des Sympathikus weiterverstärkt und an den Gefäßen stark konstriktorisch wirkt.

Als Konsequenz zeigt die Hemmung der präsynaptischen Noradrenalinfreisetzung (ANTONACCIO et al. 1980; CLINE et al. 1985) und die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems durch Converting-enzyme Hemmer neue Therapiemöglichkeiten in der Behandlung der Hypertonie (BARRY et al. 1984; BERECEK et al. 1984; LAPPE et al. 1985).

Die Kochsalzaufnahme bei SHR wirkt sich auf das sympathische Nervensystem aus. Als Folge erhöht sich die Gefäßempfindlichkeit für Katecholamine. Die Natrium-Kalium-Pumpe ist in ihrer Funktion beeinträchtigt.

In diesem Zusammenhang werden verschiedene natriuretische Faktoren bzw. das atrionatriuretische Hormon (ANF) diskutiert, das anfangs die Natriuresis und Diuresis erhöht und vasodilatatorisch wirkt. Bei Erschöpfung des ANF steigt möglicherweise die Na^+ -Konzentration in der Zelle. Der Kalziumeinstrom erhöht die Kontraktionsbereitschaft der glatten Muskelzelle (BLAUSTEIN et al.

1987). Der ANF ist ein wichtiges Peptid, das über den Membrantransport wichtige Hinweise auf die Entstehung der Hypertonie bei SHR geben könnte. Es bedarf auf diesem Gebiet sicher noch weiterer Forschung, um diese Erkenntnisse unter Umständen auch therapeutisch nutzbar zu machen.

Die Kalziumpermeabilität in der glatten Muskelzelle ist erhöht. Es wird vermutet, daß die Zellmembran der glatten Muskelzelle bei SHR besonders durchlässig für Ca^{2+} -Ionen ist. Diese Änderung des Membranpotentials (SUTTER, 1985) führt dann zur erhöhten Kontraktionsbereitschaft der Gefäße (KWAN, 1985; KWAN, 1986).

Durch den erhöhten Widerstand setzen die Umbauvorgänge der Gefäße bereits früh ein. Der erhöhte Gefäßinnendruck wird in den größeren Gefäßen durch Gefäßwandhypertrophie kompensiert (AOKI, 1986). Im Kapillarbereich vermindert sich der Verzweigungsgrad der Arteriolen und Venolen, ihre Oberfläche bleibt gleich (CHEN et al. 1981; PREVETT et al. 1982). Die Gefäßhypertrophie haben (OKAMOTO, 1969; FOLKOW et al. 1973) von Anfang an als Adaption der Hypertonie gewertet.

Ein Bereich der noch der Klärung bedarf, ist die Bedeutung von humoralen Faktoren für die Hypertonie.

In Parabioseversuchen mit SHR und WKY wird der intrazelluläre Kalziumgehalt in ihren Erythrozyten erhöht (ZIDEK et al. 1985a). Außerdem zeigen die Venen von SHR in Überkreuztransplantation von Hautfeldern eine erhöhte Kontraktionsbereitschaft und erhöhte Sensitivität auf Katecholamine (GREENBERG et al. 1981).

Ein unbekannter Serumfaktor scheint bei SHR die Sensitivität für Noradrenalin zu bestimmen. Weiteres über diesen humoralen Faktor ist unbekannt (BATTARBEE et al. 1981). Es ist auch weiter unbekannt, ob der im Gefäßendothel lokalisierte Relaxationsfaktor bei SHR durch den vorgenannten humoralen

Faktor beeinflusst wird (KONISHI et al. 1983). Über das Relaxationssystem der Gefäße bei SHR ist bisher nur wenig bekannt (PACKER et al. 1985). Man muß davon ausgehen, daß über allen anderen vasodilatierenden Faktoren der neurogene Einfluß des sympathischen Nervensystems dominiert (TRIPPADO et al. 1981).

Ein noch wenig bearbeitetes Gebiet stellt die Beeinflussung des Bluthochdrucks bei SHR durch Sexualhormone dar. Während der Trächtigkeit senkt sich der Blutdruck bei SHR (AOI et al. 1976; LORENZ et al. 1984). Der Blutdruck senkt sich korreliert mit der Anzahl der lebend geborenen Jungen. Dabei kann nur vermutet werden, daß die hormonelle Umstellung in der Gravidität für die Blutdrucksenkung verantwortlich ist.

Hohe Dosen Östrogen haben bei männlichen SHR einen deutlicher hypotensiven Effekt als bei weiblichen SHR. Die leichte Blutdruckreduktion hat aber keine Wirkung auf die Lebensdauer (V. EIFF, 1985). Weitergehend wird das Aufzuchtverhalten der SHR im Hinblick auf die Hypertonie diskutiert. Bei der normotensiven Ammenaufzucht von neugeborenen SHR wird die Hypertonie nicht beeinflusst. Im umgekehrten Fall entwickeln ursprünglich normotensive Neugeborene höhere Blutdruckwerte bei ihren hypertensiven Ammen. Hier kommen sowohl hormonelle Faktoren in Frage als auch Faktoren, die durch das unruhige Verhalten der SHR bei den normotensiven Nachkommen Stress auslösen können (MC MURTRY et al. 1981b).

Inwieweit die hormonelle Steuerung der Sexualhormone auf die Blutdruckerhöhung bei SHR Einfluß nimmt, ist bisher noch unzureichend geklärt. Jedoch könnten in diesem Zusammenhang Neurohormone und Neuromodulatoren ihren Einfluß ausüben und somit die spontane Hypertonie bei SHR begünstigen.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse von Studien, die während der letzten 20 Jahre an spontan hypertensiven Ratten durchgeführt wurden zusammengefaßt und die möglichen pathogenetischen Mechanismen diskutiert.

Gemeinsam ist allen Stämmen der spontan hypertensiven Ratten eine Vorliebe für Kochsalz, die die genetische Disposition zur Hypertonie begünstigt. Dazu kommt eine reduzierte Na^+ -Ausscheidung mit einer Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration. In diesem Zusammenhang wird die Hemmung der Na^+/K^+ -Pumpe durch das natriuretische Hormon diskutiert.

In allen Arbeiten wird übereinstimmend die blutdruckinduzierende und erhaltende Rolle der Katecholamine beschrieben. Es wird stets eine gesteigerte Sympathikusaktivität festgestellt.

Untersuchungen der Aktivitäten von Enzymen, die die Katecholaminsynthese steuern, sprechen ebenfalls für den vorherrschenden Einfluß des sympathischen Nervensystems beim Zustandekommen des Hochdrucks. Nahezu alle Autoren weisen auf die gesteigerte Sympathikusaktivität bei spontan hypertensiven Ratten als wichtigen pathogenetischen Faktor hin. Die Bedeutung der Neuropeptide in ihrer Funktion als Neuromodulatoren unterstützt die zentrale Wirkung des sympathischen Nervensystems.

Induziert und aufrechterhalten wird der spontane Hochdruck durch Zusammenwirken unterschiedlicher endokriner Systeme. Von verschiedenen Autoren wird eine zentrale Wirkung des antidiuretischen Hormons (ADH) beschrieben. Im Zusammenhang mit einer gesteigerten Noradrenalin-Wirkung werden dabei der periphere Gefäßwiderstand und somit der Blutdruck erhöht.

Die Rolle der Nebennierenrindensteroidoide mit Ausnahme des Aldosterons in der Pathogenese des spontanen Hochdrucks bei Ratten bedarf noch weiterer Klärung.

Ihre blutdrucksteigernde Wirkung läßt bei ausgebildeter Hypertonie nach.

Der erhöhte periphere Widerstand dient der Aufrechterhaltung der Hypertonie. Folgen der Hypertonie bei SHR finden ihren Ausdruck in Gefäß- und Myocardhypertrophie.

Die glatte Gefäßmuskulatur reagiert in Anwesenheit von Noradrenalin verstärkt auf Angiotensin, Serotonin und Kalzium. Die Kalziumsensitivität der Gefäße ist der Hinweis auf eine geänderte Membranpermeabilität, die den Gefäßtonus erhöht.

Die Mikrozirkulation bei SHR passt sich mit Rarefizierung im arteriellen und venösen Kapillargebiet der Blutdruckerhöhung im Gesamtkreislauf an. Auch hier wird der myogene Tonus durch Noradrenalinwirkung erhöht.

SUMMARY

Studies on the pathogenetic causes of spontaneously hypertensive rats.

A. literary survey

This paper summerarizes the studies accomplished during the last 20 years on the spontaneously hypertensive rats and discusses the possible pathogenetic mechanism.

All strains of spontaneously hypertensive rats showed a preference for salt, which supports the genetic disposition for hypertension. Moreover an increased intracellular sodium concentration can be found resulting from reduced sodium excretion. In this context one talks about of a inhibition of sodium-potassium pump by the natriuretic hormone.

All studies correspondingly discribe the effect of catecholamines inducing in maintaining the blood pressure. An increase sympathetic activity was determined.

Studies on enzyme activities controlling catecholamine synthesis indicate a dominant influence of the sympathetic nervous system on hypertension. Almost all authors point out, that the increased sympathetic activity of spontaneously hypertensive rats is an important factor causing hypertension. The role of the neuropeptides and neuromodulatores supports the central effect of the sympathetic nervous system.

Spontaneous hypertension is induced and maintained by interaction of different endocrine systems. Different authors discribe a central effect of the antidiuretic hormone (ADH). In connection with increased norepinephrine effect the peripheral vasesistance and thus blood pressure is increased.

The role of adrenalcorticoid steroids, except for aldosterone, in the pathogenesis of spontaneously hypertensive rats has to be further clarified. The blood pressure increasing effect decreases in existing hypertension.

The increase peripheral resistance maintance hypertension. Hypertension in spontaneously hypertensive rats manifests itself with vascular and myocardial hypertrophy.

In presence of norepinephrine smooth vascular muscles show an increased reaction on angiotensin, serotonin, and calcium. The calcium sensitivity of the vessels indicates an altered membrane permeability which increases the vascular tone.

Microcirculation in spontaneously hypertensive rats adapts itself to blood pressure elevation in macrocirculation by rarefaction in arterial and venous capillaries. Norepinephrine strengthens the myogenic tone in microcirculation as well.

LITERATURVERZEICHNIS

AALKJAER, C., K. KJELSEN, A. NORGAARD, T. CLAUSEN und M.J. MULVANY (1985):

Ouabain binding and Na^+ -content in resistance vessels and skeletal muscles of spontaneously hypertensive rats and K^+ -depleted rats. Hypertension 7, 277-286

ADER, J.L., D.M. POLLOCK; M.J. BUTTERFIELD und W. ABENDHORST (1985):

Abnormalities in kallikrein excretion in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 248, F396-F403

ADLER-GRASCHINSKY und S.Z. LANGER (1975):

Possible role of a β -adrenoceptor in the regulation of noradrenaline release by nerve stimulation through positive feedback mechanism.

Br. J. Pharmacol. 53, 43-50

AIKEN, J.W. und J. VANE (1973):

Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin.

J. Pharmacol. Exp. Therap. 184, 678-687

ALSON, R.L., J.W. DUSSEAU und P.M. HUTCHINS (1985):

Arteriolar and systemic autoregulatory responses during the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 180, 62-71

ALTMANN, J. (1977):

Evidence for a visceral smooth muscle abnormality in Okamoto spontaneous hypertension.

Br. J. Pharmacol. 59, 621-625

AMANO, S., und F. HAZAMA (1975):

Electron microscopic study of vascular changes in SHR.

Jpn. Heart J. 16, 299-301

AMER, M.S. (1973):

Cyclic adenosine monophosphate and hypertension in rats.

Science 179, 807-809

ANDERSON, S., J.R. GRADY, D.H. ELLISON und D.A. MC CARRON (1983):

Calcium balance and parathyroid hormone mediated vasodilation in the spontaneously hypertensive rat.

Hypertension (Suppl. I) 5, I-59, I-63

ANTONACCIO, M.J., J.P. HIGH, R. RUBIN und T. SCHAEFFER (1979):

Contribution of the kidneys but not adrenal glands to the acute antihypertensive effects of captopril in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. 57, 127s-130s

ANTONACCIO, M.J. und L. KERWIN (1980):

Evidence für prejunctional inhibition of norepinephrine release by captopril in spontaneously hypertensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 68, 209-212

ANTONACCIO, M.J., D. HARRIS und H. GOLDBERG (1984):

Differences in kidney renin content between normotensive and spontaneously hypertensive rats: effect of captopril treatment
Eur. J. Pharmacol. 103, 157-159

AOI, W., D. GABLE, R.E. CLEARY, P.C.M. YOUNG und M.H. WEINBERGER (1976):

The antihypertensive effect of pregnancy in spontaneously hypertensive rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 153, 13-15

AOKI, K. (1963):

Experimental studies on the relationship between endocrine organs and hypertension in spontaneously hypertensive rats. I. Effects of hypophysectomy, adrenalectomy, thyroidectomy, nephrectomy and sympathectomy on blood pressure.

Jpn. Heart J. 4, 443-461

AOKI, K. (1986):

Calcium membrane theory of essential hypertension.

In: K. AOKI (Hrsg.) Essential Hypertension Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 232-242

AOKI, K. H. TANKAWA; T. FUJINAMI; A. MIYAZAKI und Y. HASIMOTO (1963):

Pathological studies on the endocrine organs of the spontaneously hypertensive rats.

Jpn. Heart J. 4, 426-442

AOKI, K., Y. YAMORI, A. OOSHIMA und K. OKAMOTO (1972):

Effects of high or low sodium intake in spontaneously hypertensive rats.

Jpn. Circ. J. 36, 539-545

AOKI, K., N. IKEDA, K. YAMASHITA und K. HOTTA (1974):

ATPase activity and Ca^{2+} interaction of myofibrils and sarcoplasmic reticulum isolated from the hearts of spontaneously hypertensive rats.

Jpn. Heart J. 15, 475-484

AOKI, K., K. YAMASHITA, A. SUZUKI, K. TAKIKAWARA und K. HOTTA (1976):

Uptake of calcium ions by sarcoplasmatic reticulum from heart and arterial smooth muscle in the spontaneously hypertensive rat (SHR).

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 27-30

AOKI, K. und M. ASANO (1986):

Effect of Bay k 8644 and nifedipine on femoral arteries of spontaneously hypertensiven rats.

Br. J. Pharmacol. 88, 221-230

AQUEL, M.B., R.V. SHARMA und R.C. BHALLA (1986):

Increased Ca^{2+} sensitivity α_1 -adrenoceptorstimulated contraction in SHR caudal artery.

Am. J. Physiol. 250, C275-C280

ARMSTRONG, J.M., G.J. BLACKWELL, J.C. MC GIFF und K.M. MULLANE (1976):

Renal prostaglandines: their possible contribution to genetic hypertension in rats of the New Zealand (GH) strain.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 31-35

ASANO, M., K. AOKI und T. MATSUDA (1982):

Reduced beta adrenoceptor interactions of norepinephrine enhance contraction in the femoral artery from spontaneously hypertensive rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 223, 207-214

ASANO, M., K. AOKI und T. MATSUDA (1986):

Actions of calcium agonists and antagonists of femoral arteries of spontaneously hypertensive rats

In: K. Aoki (Hrsg.) Essential Hypertension, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 35-49

AYACHI, S. (1979):

Increased dietary calcium lowers blood pressure in the spontaneously hypertensive rat.

Metabolism 28 (12), 1234-1238

BA, D., N. TAKEICHI, T. KODAMA und H. KOBAYASHI (1982):

Restoration of T-cell depression and suppression of blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR) by thymus grafts of thymus extracts.

J. Immunology 123, 1211-1216

BAER, P.G. und G. BIANCHI (1976):

Micropuncture study of altered renal function in rats of the milan hypertensive strain (MHS).

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 41-45

BAKER, P.F. und D.E. KNIGHT (1986):

Exocytosis: control by calcium and other factors.

Br. Med. Bull. 42, 399-404

BARRETT, J.D.; P. EGGENA und M.P. SMAMHI (1976):

Kinetic studies on the plasma renin-angiotensin system in spontaneously and experimentally induced hypertension in the rat.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 47-50

BARRY, D.J., J.O. JARDEN, O.P. PAULSON, D.J. GRAHAM und S. STRANDGAARD
(1984):

Cerebrovascular aspects of converting-enzyme inhibition effects of
intravenous captopril in spontaneously hypertensive and
normotensive rats.

J. Hypertension 2, 589-597

BATTERBEE, H.D., L.E. SELF und G.E. FARRAR (1981):

A humoral sensitizing factor for norepinephrine in the
spontaneously hypertensive rat.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 167, 182-187

BAYORH, M.A., Z. ZUKOWSKA-GROJEC; D. EZRA, G.Z. FEUERSTEIN und I.J. KOPIN
(1983):

Cardiovascular and sympathetic responses to chronic aracidonate in
SHR and WKY rats.

Hypertension 5, 172-179

BAYORH, M.H., Z. ZUKOWSKA-GROJEC, I.J. KOPIN und G. FEUERSTEIN (1984):

Leukotriene D₄ inhibits cardiovascular responses to sympathetic
stimulation, angiotensin and vasopressin in the pithed
spontaneously hypertensive rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 231, 85-90

BEHM, R., A. HONIG, M. GRIETHE, M. SCHMIDT und P. SCHNEIDER (1984):

Sustained suppression of voluntary sodium intake of spontaneously
hypertensive rats (SHR) in hypobaric hypoxia.

Biomed. Biochim. Acta 43, 975-985

BEIERWALTES, W.H. und W.A. ARENDHORST (1978):

Renal function of conscious spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. 42, 721-726

BENDICH, A., E.H. BELISLE und H.R. STRAUSSER (1981):

Immune system modulation and its effect on the blood pressure of the spontaneously hypertensive male and female rats.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 99, 600-607

BENDICH, A., E. GABRIEL und L.J. MACHLIN (1983a):

Effect of dietary level of vitamin e on the immune system of the spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive wistar-kyoto (WKY) rat.

J. Nutr. 113, 1920-1926

BENDICH, A., E. GABRIEL und L.J. MACHLIN (1983b):

Differences in vitamin e levels in tissues of the spontaneously hypertensive and wistar-kyoto rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 172, 297-300

BERECEK, K.H., W. RASCHER und F. GROSS (1979):

Vascular reactivity in the pathogenesis of spontaneous hypertension.

Clin. Sci. 57, 51a-53a

BERECEK, K.H., U. SCHWERTSCHLAG und F. GROSS (1980):

Alterations in renal vascular resistance and reactivity in spontaneous hypertension of rats.

Am. J. Physiol. 238, H287-H293

BERECEK, K.H., K.A. KIRK; S. NAGHAMA und S. OPARIL (1987):

Sympathic function in spontaneously hypertensive rats after chronic administration of captopril.

Am. J. Physiol. 252, H796-H806

BERTHELOT, A. und J. ESPOSITO (1983):

Effects of dietary magnesium on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat.

J. Am. Coll. Nutrion 4, 343-353

BHALLA, R.C., R.C. WEBB, D. SINGH, T. ASHLEY und T. Block (1978):

Calcium fluxes, calcium binding and adenosine cyclic 3-5-monophosphate-dependent protein kinase activity in the aorta of spontaneously hypertensive and Kyoto-Wistar normotensive rats.

Mol. Pharmacol. 14, 468-477

BHALLA, R.C., R.V. SHARMA und S. RAMANATHAN (1980):

Ontogenetic development of isoproterenol subsensitivity of myocardial adenylat cyclase and β -adrenergic receptors in spontaneously hypertensive rats.

Biochim. Biophys. Acta 632, 497-506

BHARGAVA, H.N. (1982):

Pharmacological responses to acute morphine administration in normotensive Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 31, 2463-2470

BHARGAVA, H.N. (1983):

Effect of cyclo (Leu-Gly) on the supersensitivity of dopamine receptors in the spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 32, 2131-2137

BIANCHI, G., U. FOX, G.F. DI FRANCESCO, U. BARDI und M. RADICE (1973):

The hypertensive role of the kidney in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. Molecular Med. 45, 135s-139s

BIANCHI, G., U. FOX und E. IMBASCIATI (1974a):

Development of a new strain of spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 14, 339-347

BIANCHI, G., U. FOX, G.F. DI FRANCESCO, A.M. GIOVANETTI und D. PAGETTI
(1974b):

Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation
between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats.

Clin. Sci. Molecular Med. 47, 435-448

BIANCHI, G. und P.G. BAER (1976):

Characteristics of the milan hypertensive strain (MHS) of rat.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 15-20

BLAUSTEIN, M.P. (1977):

Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and
hypertension: a reassessment and a hypothesis.

Am. J. Physiol. 232, C165-C173

BLAUSTEIN, M.P., T. ASHIDA und J.M. HAMLYN (1987):

Sodium metabolism and hypertension: how are they linked?

Klin. Wochenschr. (Suppl. VIII) 65, 21-32

BÖNNER, G., T. UNGER, W. RASCHER, G. SPECK, D. GANTEN und F. GROSS (1984):

The renal kallikrein-kinin system in spontaneously hypertensive
rats.

Agents Actions 15, 111-118

BOHR, D.F. und R.C. WEBB (1984):

Vascular smooth muscle function and its changes in hypertension.

Am. J. Med. 77 (4A), 3-16

BOLLI, P., T.J. BUTT, D.R. JONES und A.T. WALLIS (1976):

Intrarenal blood flow distribution in the genetically hypertensive (GH) rat.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 51-54

BOLTON, T.B. (1979):

Mechanism of action of transmitters and other substances on the smooth muscle.

Physiol. Rev. 59, 606-718

BOLTON, T.B. (1986):

Calcium metabolism in vascular smooth muscle.

Br. Med. Bull. 42, 421-430

BORKOWSKI, K.R. und L. FINCH (1977):

Cardiovascular responses to centrally administered adrenaline in spontaneously hypertensive rats

Br. J. Pharmacol. 61 (1), 130 P

BORKOWSKI, K.R. und L. FINCH (1978):

Cardiovascular responses to intraventricular adrenaline in spontaneously hypertensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 47, 281-290

BORKOWSKI, K.R. und P. QUINN (1983):

The effect of bilateral adrenal demullation on vascular reactivity and blood pressure in spontaneously hypertensive rats.

Br. J. Pharmac. 80, 429-437

BORKOWSKI, K.R. und P. QUINN (1984):

Adrenaline and the development of genetic hypertension.

J. Hypertension (Suppl. 3) 2, 81-83

BRUNNER, D.B., M. BRUNNER und H.R. BRUNNER (1983):

Plasma vasopressin in rats: effects of sodium, angiotensin and catecholamines.

Am. J. Physiol. 244, H259-H265

BRUSCHI, G., M. SPAGGIARI, L. TACINELLI, M.E. BRUSCHI, M. CAROPPO und A. CAVATORTA (1984):

Regulation of arterial adrenoceptors during hypotension development in the spontaneously hypertensive rats.

J. Hypertension (Suppl. 3) 2, 89-93

BRUSCHI, G., M.E. BRUSCHI, M. CAROPPO, G. ORLANDINI, M. SPAGGIARI und A. CAVATORTA (1985):

Cytoplasmic free (Ca^{2+}) is increased in the platelets of spontaneously hypertensive rats and essential hypertensive patients.

Clin. Sci. 68, 179-184

BUCHER, B., C. HEITZ und J.-C. STOCLET (1984):

Age-related changes of in vivo β -adrenergic responsiveness in normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 102, 31-37

BUKOSKI, R.D. und D.A. MC CARRON (1986):

Altered aortic (AO) Ca^{2+} metabolism associated with the antihypertensive effect of dietary calcium in SHR

Proc. int. Union phys. Sci. XVI, 607 XXX. Congress, Vancouver

BUÑAG, R.D., A.E. EFERAKEYA und D.S. LANGDON (1975):

Enhancement of hypothalamic presser responses in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 228, 217-222

CANGIANO, J.L., C. RODRIGUEZ-SARGENT, S. OPAVA-STITZER und M.M. MARTINEZ-MALDONADO (1984):

Renal $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in weanling and spontaneously hypertensive rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 177, 240-246

CASTO, R. und M.I. PHILLIPS (1985):

Neuropeptide action in nucleus tractus solitarius: angiotensin specificity and hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 249, R341-R347

CATALANOTTO, F., P.J. SCHECHTER und R.I. HENKIN (1972):

Preference for NaCl in the spontaneously hypertensive rat.

Life Sci. 11 (I), 557-564

CAUVIN, C. und C. VAN BREEMEN (1986):

Membrane Ca^{2+} -permeability and calcium antagonistic effects in resistance vessels of spontaneously hypertensive rats.

In: K. Aoki (Hrsg.) Essential Hypertension, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 27-34

CAVARO, I. und F. LEFEVRE (1976):

Cardiovascular effects of prazosin in spontaneously hypertensive rats (SHR).

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 61-64

CHALMERS, J.P. (1975):

Brain amines and models of experimental hypertension.

Circ. Res. 36, 469-480

CHALMERS, J.P., P.R.C. HOWE, M. COSTA, J. FURNESS, W. LOVENBERG und Y. WALLMAN (1981):

Adrenaline synthesizing nerve cells in the medulla of normotensive and hypertensive rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 8, 459-462

CHANG, W.C., G.W. SU (1985):

Increase in 12-lipoxygenase activity in platelets of spontaneously hypertensive rats.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 127, 642-648

CHATELAIN, R.E., B.N. DARDIK und R.D. ROBSON (1985):

Elevated cyclic AMP levels during the development of spontaneous hypertension in rats.

Eur. J. Pharmacol. 112, 271-275

CHEN, I.I.H., R.L. PREWITT und R.F. DOWELL (1981):

Mikrovascular rarefaction in spontaneously hypertensive rat cremaster muscle.

Am. J. Physiol. 241, H306-H310

CHENG, J.B. und S. SHIBATA (1980):

Pressor response to 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and KCl in the perfused hindquarter from the spontaneously hypertensive rat.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 214, 488-495

CHEUNG, W.Y. (1980):

Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation.

Science 207, 19-27

CHEUNG, D.W. und MAC KAY (1986):

Neurohumoral regulation of mesenteric arteries in SHR and WKY.

Proc. int. Union phys. Sci. XVI, 143 XXX. Congress, Vancouver

CHIU, P., G. RAJAKUMAR, S. CHIU, C.-Y. KWAN und R.K. MISHRA (1984):

Differential changes in serotonin and dopamine receptors in spontaneously hypertensive rats.

Prog. Neuropsychopharmacol & Biol. Psychat. 8, 665-668

CIRRILLO, M., M. DAVID-DUFILHO und M.A. DEVYNCK (1984a):

Calmodulin reduces ouabain-sensitive ATPase of cardiac sarcolemmal membranes: high reduction in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. 67, 535-540

CIRRILLO, M., M. DAVID-DUFILHO und M.A. DEVYNCK (1984b):

Altered active sodium and calcium transport by heart sarcolemmal membranes from young spontaneously hypertensive rats: Modulation of calmodulin.

J. Hypertension (Suppl. 3) 2, 485-487

CLINE, W.H. (1985):

Enhanced in vivo responsiveness of presynaptic angiotensin II receptor-mediated facilitation of vascular adrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats,

J. Pharmacol. Exp. Ther. 232, 661-669

COLEMAN, T.G., R.D. MANNING, R.A. NORMAN und J. DE CLUE (1975):

The role of the kidney in spontaneous hypertension.

Am. Heart J. 89, 94-98

COLLIS, M.G. und P.M. VANHOUTE (1977):

Vascular reactivity of isolated perfused kidneys from male and female spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. 41, 759-767

COLLIS, M.G. und P.M. VANHOUTE (1978):

Neuronal and vascular reactivity in isolated perfused kidneys during the development of spontaneous hypertension.

Clin. Sci. Molecular Med. 55, 233s-235s

COLLIS, M.G., C. DE MEY und P. M. VANHOUTE (1979):

Enhanced release of noradrenaline in the kidney of the young spontaneously hypertensive rat.

Clin. Sci. 57, 233s-234s

COOTE, J.H. und Y. SATO (1977):

Reflex regulation of sympathetic activity in the spontaneously hypertensive rat.

Circ. Res. 40, 571-576

COQUIL, J.F. und P. HAMET (1980):

Activity of cyclic AMP-dependent protein kinase in heart and aorta of spontaneously hypertensive rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 164, 569-575

CORDER, C.N., K.J. BIXENSTINE, A.P. SHAPIRO und W. RIEHL (1984):

15-hydroxyprostaglandin dehydroxygenase and hexokinase in spontaneously hypertensive rat kidney.

Experientia 40, 646-647

CROFTON, J., L. SHARE, R. SHADE, C. ALLEN und D. TARNOWSKI (1978):

Vasopressin in the rat with spontaneous hypertension.

Am. J. Physiol. 235, H361-H366

COUTURE, R. und D. REGOLI (1980):

Vascular reactivity to angiotensin and noradrenaline in spontaneously hypertensive rats.

Clin. and Exp. Hypertension 2, 45-63

CUSHMAN, W. und M.A. ONDETTI (1980):

Inhibitors of angiotensin-converting enzyme.

In: Ellis, G.P., West, G.B.: Progress of Medical Chemistry 17, 41-104. Elsevier, Amsterdam

DAHL, L.K. und M. HEINE (1962):

Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension.

J. Exp. Med. 115, 1173-1190

DALE, S.L., M.M. HOLBROOK, P. KOMANICKY und J.C. MELBY (1982):

Urinary 19-nor-deoxycorticosterone excretion in the spontaneously hypertensive rat.

Endocrinology 110, 1989-1993

DAVID-DUFILHO, M., M. DEVYNCK, S. KAZDA und P. MEYER (1984):

Stimulation by nifedipine of calcium transport by cardiac sarcolemmal vesicles from spontaneously hypertensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 97, 121-127

DAVID-DUFILHO, M. und M.A. DEVYNCK (1985):

Calmodulin abolishes the changes in Ca^{2+} -binding and transport by heart sarcolemmal membranes of spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 36, 2367-2373

DAVIS, J.O. und R.H. FREEMAN (1976):

Mechanism regulating renin release.

Physiol. Rev. 56, 2-56

DAVY, M., M. HELMBURGER, M. MIDOL-MONNET, F. BESLOT und Y. COHEN (1985):

Cardiovascular effects of drugs acting on autonomous nervous system in awake, normotensive and hypertensive rats.

Arch. int. Pharmacodyn. 274, 31-46

DE JONG, W.A., P. PROVOOST und P. ZANDBERG (1974):

Effects of adrenalectomy and of neonatal sympathectomy in normotensive, renal hypertensive and spontaneously hypertensive rats.

Arch. Intern. Physiol. Biochimie 82, 324-326

DE MENDONCA, M., M.-L. GRICHOIS; R.P. GARAY; J. SASSARD, D. BEN-ISHAY und P. MEYER (1980):

Abnormal net Na^+ and K^+ fluxes in erythrocytes of three varieties of genetically hypertensive rats.

Medical Sciences, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 77 (7), 4283-4286

DE MENDONCA, M., M.-L. GRICHOIS, G. DACHER, I. ARAGON-BIRLONES, T. MONTENAY-GARESTIER, M.A. DEVYNCK und P. MEYER (1984):

Cell membrane changes after in vivo acute Na-load in normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Clin. and Exp.-Theory and Practice A6, 1559-1574

- DE MENDONCA, M., A. KNORR, M.-L. GRICHOIS, M. BLOSSARD, R.P. GARAY, D. BEN-ISHAY und P. MEYER (1985):
Erythrocyte Na^+ -transport systems in three strains of genetically hypertensive rats.
Klin. Wochenschr. (Suppl. III) 63, 66-69
- DENORCY, L., M. HEIMBURGER, B. RENAUD, S. AFFARA, J. WEPIERRE, Y. COHEN und J. SASSARD (1981):
Effects of chronic β -blockers treatment on catecholamine synthesizing enzymes in spontaneously hypertensive rats
Biochem. Pharmacol. 30, 2673-2678
- DE VITO, W.J., J.R. SUTTERER und F.R. BRUSH (1981):
The pituitary-adrenal response to ether stress in the spontaneously hypertensive and normotensive rat.
Life Sci. 28, 1489-1495
- DE WARDENER, H.E. (1977):
Natriuretic hormone.
Clin. Sci. Molecular. Med. 53, 1-8
- DE WARDENER, H.E. und G.A. MAC GREGOR (1982):
The natriuretic hormone and essential hypertension.
Lancet 2, 1450-1454
- DI BONA und L.L. RIOS (1978):
Mechanism of exaggerated diuresis in spontaneously hypertensive rats.
Am. J. Phys. 235, F409-F416

DI BONA, G.F. und L.L. SAWIN (1986):

Role of renal alpha-2 adrenoceptors in SHR.

Proc. internat. Union Physiol. Sci. XIV, 538, XXX. Congress,
Vancouver

DICKENS, P., G.J. DUSTING, A.E. DOYLE und T.J. MARTIN (1982):

Metabolism of arachidonic acid in the aorta of spontaneously
hypertensive rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 9, 253-257

DIETZ, R., G.J. MAST, J. MÖHRING, P. VECSCI, K.H. GLESS, P. OSTER und F.
GROSS (1975):

Aldosterone and corticosterone production in renal hypertensive
rats.

Acta Endocrinologica 79, 317-328p

DIETZ, R., A. SCHÖMIG, H. HAEBARA, J.F.E. MANN, W. RASCHER, J.B. LÜTH, N.
GRÜNHERRZ und F. GROSS (1978):

Studies on the pathogenesis of spontaneous hypertension of rats.

Circ. Res. (Suppl. I) 41, I-98-I-106

DI GIULIO, A.M., H.Y.T. YANG, W. FRATTA und E. COSTA (1979):

Decreased content of immunoreactive enkephalin-like peptide in
peripheral tissues of spontaneously hypertensive rats.

Nature 279, 646-647

DI NICOLANTINIO, R., F.A.O. MENDELSON, J.S. HUTCHINSON, K. RAWLYK, J.
SHELTON und A.E. DOYLE (1982):

Impaired angiotensin-induced drinking in spontaneously
hypertensive rats.

Life Sci. 31, 1051-1057

DISTLER, A. (1984):

Vasopressorhormone und Hypertonie.

Verh. Dtsch. Gesell. innere Med. 90, 59-64

DOCHERTY, J.R. und P. WARNOCK (1985):

An investigation for α -adrenoceptor responsiveness in the vas deferens of spontaneously hypertensive rats.

Br. J. Pharmacol. 86, 327-333

DONNELLY, T.E. (1978):

Lack of altered cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in the aorta and heart of the spontaneously hypertensive rat.

Biochim. Biophys. Acta 542, 245-252

DROOGMANS, G., B. HIMPENS und R. CASTEELS (1985):

Ca-exchange, Ca-channels and Ca-antagonists.

Experientia 41, 895-900

DUNN, M.J., D. HOWE und M.HARRISON (1976):

Renal prostaglandin in the spontaneously hypertensive rat.

J. Clin. Invest. 58, 862-870

DUNN, M.J. und V. HOOD (1977):

Prostaglandines in the kidney.

Am. J. Physiol. 233, F169-F184

EOCLESTON-JOYNER, C. und S.D. GRAY (1986):

Arterial wall thickness in fetal spontaneously hypertensiven (SHR) and normotensive (WKY) rats.

Proc. internat. Union physiol. Sci. XVI, 607 XXX. Congress, Vancouver

EIFF, A.W. VON; H.-M. LUTZ; J. GRIES und R. KRETSCHMAR (1985):

The protective mechanism of estrogen on high blood pressure.

Basic. Res. Cardiol. 80, 191-201

ELGHOZI, J.-L., M. MAZEAUD, K.H. Le QUAN-BUI, I. ARAGON, P. MEYER und M.A. DEVYNCK (1982):

Regional distribution of noradrenalin and dopamine- β -hydroxylase in the brain of spontaneously hypertensive rats.

Clin. and Exp. Hyper.-Theory and Practice A4 (3), 461-475

ENDO, M. (1977):

Calcium release from the sarcoplasmatic reticulum.

Physiol. Rev. 57, 71-108

ENGLAND, P.J. (1986):

Intracellular calcium receptor mechanism.

Br. Med. Bull. 42, 375-384

EVENWEL, R.T. C.M. KASBERGEN und H.A.J. STRUYKER-BOUDIER (1983):

Central and regional hemodynamics and plasma volume distribution during the development of spontaneously hypertension in rats.

Clin. and Exp. Hyper.-Theory and Practice A5, 1511-1536

EZRA, D., M.A. VAYORH, Z. ZUKOWSKA-GROJEC, J.D. LAZAR, I.J. KOPIN und G. FEUERSTEIN (1983):

Effects of chronic arachidonate on blood pressure of spontaneously hypertensive rats.

Clin. and Exp. Hyper.-Theory and Practice 45 (9), 1485-1499

FAHR, A., W. FORSTER und C. TAUBE (1983):

Blood pressure changes in spontaneously hypertensive rats correlated with aortic prostacyclin formation. Department of Pharmacology and Toxicology, Martin Luther University Halle (Saale) GDR, The Maximillian press Ltd.

FARMAN, N. und J.P. BONVALET (1975):

Abnormal relationship between sodium excretion and hypertension in spontaneously hypertensive rats.

Pflugers Arch. 354, 39-53

FARMAN, N. und J.P. BONVALET (1985):

Aldosterone binding in isolated tubules IV. Autoradiography along the nephron of the spontaneously hypertensive rat.

Am. J. Physiol. 249, F99-F106

FEIG, P.V., P.P. MITCHELL und J.W. BOYLAN (1985):

Erythrocyte membrane transport in hypertensive humans and rats. Effect of sodium depletion and excess.

Hypertension 7, 423-429

FELDMAN, D. (1974):

Mineralocorticoid receptors and 18-hydroxycorticosterone binding in the kidney of the spontaneously hypertensive rat.

Endocrinology 94, S1185-S1188

FELTEN, S.Y., J.A. WEYHENMEYER und D.L. FELTEN (1984):

Norepinephrine and serotonin in central autonomic nuclei in the spontaneously hypertensive rat and two normotensive control rats.

Brain Res. Bull. 13, 437-441

FERRARI, P., G.B. PICOTTI, E. MINOTTI, G.P. BONDILOTTI, A.M. CARAVAGGI
und G. BIANCHI (1981):

Plasma concentrations of catecholamines in two strains of
spontaneously hypertensive rats at different ages.

Clin. Sci. 61, 199s-202s

FERRELL, F. und S.D. GRAY (1985):

Longitudinal study of salt preferences in normotensive and
hypertensive rats.

Hypertension 7, 326-332

FIELD, F.P., R.A. JANIS und D.J. TRIGGLE (1972):

Aortic reactivity of rats with genetic and experimental renal
hypertension.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 50, 1072-1079

FIELD, F.P. und E.E. SOLTIS (1985):

Vascular reactivity in the spontaneously hypertensive rat: effect
of high pressure and extracellular calcium.

Hypertension 7, 228-235

FITZPATRICK, D.F. und A. SZENTIVANYI (1980):

The relationship between increased myogenic tone and
hyperresponsiveness in vascular smooth muscle of spontaneously
hypertensive rats.

Clin. and Exp. Hypertension 2, 1023-1037

FOLKOW, B. (1978):

Cardiovascular structural adaption, its role in the initiation and
maintenance of primary hypertension.

Clin. Sci. Molecular. Med. 55, 3s-22s

FOLKOW, B., M. HALLBÄCK, Y. LUNDGREN und L. WEISS (1970a):

Background of increased flow resistance and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats.

Acta physiol. scand. 80, 93-106

FOLKOW, B., M. HALLBÄCK, Y. LUNDGREN und L. WEISS (1970b):

Structurally based increase of flow resistance in spontaneously hypertensive rats.

Acta physiol. scand. 79, 373-378

FOLKOW, B., M. HALLBÄCK, Y. LUNDGREN und L. WEISS (1971):

Renal vascular resistance in spontaneously hypertensive rats.

Acta physiol. scand. 83, 96-105

FOLKOW, B., M. HALLBÄCK, Y. LUNDGREN und L. WEISS (1972):

The effects of "immunosympathectomy" on blood pressure and vascular "reactivity" in normal and spontaneously hypertensive rats.

Acta physiol. scand. 84, 512-523

FOLKOW, B., M. HALLBÄCK, Y. LUNDGREN und R. SIVERTSSON (1973):

Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension, studied in man and in spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. (Suppl. I) 32,33, I-2-I-16

FOLKOW, B., M. HALLBÄCK, J.V. JONES und M. SUTTER (1977):

Dependence on external calcium for noradrenaline contractility of the resistance vessels in spontaneously hypertensive and renal hypertensive rats, as compared with normotensive controls.

Acta physiol. scand. 101, 84-97

FOX, U. und G. BIANCHI (1976):

The primary role of the kidney in causing the blood pressure difference between the milan hypertensive strain (MHS) and normotensive rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 71-74

FRANCISCO, L.L., L.L. SAWIN und G.F. DI BONA (1981):

Renal sympathetic nerve activity and the exaggerated natriuresis of the spontaneous hypertensive rat.

Hypertension 3, 134-138

FREEMAN, R.H., J.O. DAVIS, N. VARSANO-AHARON, S. ULICK und M.H. WEINBERGER (1975):

Control of aldosterone secretion in the spontaneously hypertensive rat.

Circ. Res. 37, 66-71

FREGLY, M.J. (1975):

NaCl intake and preference threshold of spontaneously hypertensive rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149, 915-920

FREIS, E.D. und D.O. RAGAN (1976):

Relative effectiveness of chlorothiazide, reserpine and hydralazine in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. Molecular. Med. 51, 536s-637s

FRINK, R., P.P. KRUPP, D.T. ROOT; D.M. WARSHAW (1980):

Effects of blood pressure reduction on the ultrastructure of the adrenal cortex of the spontaneously hypertensive rat.

Expl. Cell. Biol. 48, 245-254

FRÖHLICH, E.D. (1982):

Hemodynamic factors in the pathogenesis and maintenance of hypertension.

Federation Proc. 41I, 2400-2408

FUENTES, J.A., A. ORDAZ und N.H. NEFF (1979):

Central mediation of the antihypertensive effect of pargyline in spontaneously hypertensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 57, 21-27

FUJITA, K., R. TERADAIRA, T. INOUE, H. TAKAHASHI, H. BEPPU, K. KAWAL, K.

MARUTA, S. YAGYU und T. NAGATSU (1982):

Stress-induced changes in in vivo and in vitro dopamine- β -hydroxylase activity in spontaneously hypertensive rats.

Biochem. Med. 28, 340-346

FUNK, R., J.W. ROHEN und K. SKOLASINSKA (1985):

Intraocular pressure and systemic blood pressure after administration of vasoactive substances in hypertensive and normal rats.

Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 223, 145-149

FURSPAN, P.B. und D.F. BOHR (1985):

Lymphocyte abnormalities in three types of hypertension in the rat.

Hypertension 7, 860-866

GAIDA, W., R.E. LANG, K. KRAFT, T. UNGER und D. GANTEN (1984):

Tissue concentrations of opioid peptides in rats do not depend on blood pressure height.

Clin. Exp. Hypertens. A6, 2045-2050

GAIDA, W., R.E. LANG, K. KRAFT, T. UNGER und D. GANTEN (1985):

Altered neuropeptide concentrations in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. 68, 35-43

GAIRARD, A., A. BERTHELOT; R. SCHLEIFFER und F. PERNOT (1982):

Parathyroidectomy significantly decreases hypertension in spontaneously hypertensive and deoxycorticosterone plus saline treated rats.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 60, 208-212

GALLO, A., I. KOBRIN, B.L. PEGRAM und E.D. FROHLICH (1985):

Hemodynamic effects of a new alpha- and beta-adrenergic receptor inhibitor with calcium entry blocking effects (CGS 10078B) in WKY and SHR rats.

Am. J. Med. Sci. 290, 47-51

GALLOWAY, M.P. und T.C. WESTFALL (1982):

The release of endogenous norepinephrine from the coccygeal artery of spontaneously hypertensive and wistar-kyoto rats.

Circ. Res. 51, 225-232

GARCIA, R., G. THIBAUT, J. GUTKOWSKA, K. HORKY, P. HAMET, M. CANTIN und J. GENEST (1985):

Chronic infusion of low dosis of atrial natriuretic factor (ANF Arg 101-Tyr 126) reduces blood pressure in concious SHR without apparent changes in sodium excretion.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 179, 396-401

GARST, J.B., S. KOLETSKY, P.E. WISENBAUGH, M. HADADY und D. MATTHEWS
(1979):

Arterial wall renin and renal venous renin in the hypertensive rat.

Clin. Sci. 56, 41-46

GATTONE, V.H. 2d, M. SHATTUCK, F.C. LUFT, J.M. OVERHAGE, L.R. WILLIS und A.P. EVAN (1984):

Effect of denervation on the afferent arteriole in the SHR.

Jpn. Heart J. 25, 745-753

GELLAI, M., R.E. De WOLF, L.B. KINTER und R. BEEUNKES III (1986):

The effect of atrial natriuretic factor on blood pressure, heart rate and renal functions in conciuos spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. 59, 56-62

GELLER, R.G., H.S. MARGOLIUS, J.J. PISANO und H.R. KEISER (1975):

Urinary kallikrein excretion in spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. (Suppl. I) 36/37, I-103-I-106

GEORGE, A.J. und G.D.LEACH (1975):

The involvement of Ca^{2+} and Mg^{2+} in the spontaneous and drug induced release of ^3H noradrenaline from mesenteric arteries.

Biochem. Pharmacol. 24, 737-741

GIANUTSOS, G. und K.E. MOORE (1978):

Epinephrine contents of sympathetic ganglia and brain regions of spontaneously hypertensive rats different ages.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 158, 45-49

GODFRAIND, T. und F. NOEL (1980):

Sodium activation of heart ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-ATPase from normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Arch. int. Pharmacodyn. 245, 139-144

GÖTHBERG, G., B. JANDHYLA und B. FOLKOW (1980):

Studies on the role of sodium-potassium-activated ATPase as determinante vascular reactivity in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. 59, 187s-189s

GOLDSTEIN, B.M., R.A. GABEL, F.J. HUGGINS, P. VERVONI und D.L. CRANDALL (1984):

Effect of platelet activating factor (PAF) on blood flow distribution in the spontaneously hypertensive rat.

Life Sci. 35, 1373-1378

GOLDBERG, M.T. und C.R. TRIGGLE (1977):

An analysis of the action of lanthanum on aortic tissue from normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Can. J. Pharmacol. 55, 1084-1090

GRADIN, K., M. ELAM und B. PERSSON (1985a):

Chronic salt loading and central adrenergic mechanism in the spontaneously hypertensive rat.

Acta pharmacol. et toxicol. 56, 204-213

GRADIN, K., A. PETTERSSON, T. HEDNER und B. PERSSON (1985b):

Antihypertensive effects of ketanserin in the spontaneously hypertensive rat: mode of action.

J. Cardiovasc. Pharmacol. (Suppl. 7) 7, s110-s111

GRAHAM, M., W.A. PETTINGER, A. SAGALOWSKI, J. BRABSON und T. GANDLER
(1982):

Renal alpha-adrenergic receptor-abnormality in the spontaneously
hypertensive rat

Hypertension 4, 881-887

GRANGER, D.N., S.L. HARPER, R.J. KORTHUIS, H.G. BOHLEN und P.R. KVIETYS
(1985):

Intestinal vasoregulation in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 249, G786-G791

GRAY, S.D. (1984):

Pressure profiles in neonatal spontaneously hypertensive rats.

Biol. Neonate 45, 25-32

GREENBERG, S. und D. BOHR (1975):

Venous smooth muscle in hypertension. Enhanced contractility of
portal veins from spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. (Suppl. I) 36/37, I-208-I-1215

GREENBERG, S., K. GAINES und SWEATT (1981):

Evidence for circulating factors as a cause of venous hypertrophy
in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 241, H421-H430

GRESSION, C.R. und F.O. SIMPSON (1974):

Increased plasma volume in hypertensive rats with polyarteritis.

Br. J. Exp. Path. 55, 519-523

GROBECKER, H., M.F. ROIZEN, V. WEISE, J.M. SAAVEDRA und I.J. KOPIN (1975):

Sympathoadrenal medullary activity in young, spontaneously hypertensive rats.

Nature 258, 267-268

GROBECKER, H., J.M. SAAVEDRA und V.K. WEISE (1982):

Biosynthetic enzyme activities and catecholamines in adrenal glands of genetic and experimental hypertensive rats.

Circ. Res. 50, 742-746

GRONE, H.J., R.S. GRIPPO, W.J. ARENDSHORST und M.J. DUNN (1986):

Role of thromboxane in control of arterial pressure and renal function in young spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol 250, F488-F496

GUICHENEY, P., M. BAUDOUIN-LEGROS, J.P. GARNIER, P. ROQUES, C. DREUX und P. MEYER (1985):

Platelet serotonin and blood tryptophan in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats.

J. Cardiovasc. Pharmacol. (Suppl. 7) 7, S15-S17

GUTKOWSKA, J., K. HORKY, C. LACHANCE, K. RACZ, R. GARCIA, G. THIBAUT, O.

KUCHEL, J. GENEST und M. KANTIN (1986):

Artrial natriuretic factor in spontaneously hypertensive rats.

Hypertension (Suppl. I) 8, I-137-I-140

HAACK, D.W., J.J. SCHAFFER und G. SIMPSON (1980):

Comparison of cutaneous microvessels from spontaneously hypertensive, normotensive Wistar-Kyoto rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 164, 453-458

HAEUSLER, G. und W. HAFELY (1970):

Pre- and postjunctional supersensitivity of the mesenteric artery preparation from normotensive and hypertensive rats.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 266, 18-33

HAHN, E.F. und C.P. MARTUCCI (1982):

Early exposure to naloxone increases blood pressure in normotensive and hypertensive rats.

Biochem. Biophys. Res. Comm. 107, 707-713

HALLBÄCK-NORDLANDER, M., E. NORESSON und P. THOREN (1979):

Hemodynamic consequences of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Cardiol. 44, 986-993

HAMET, P., J. FRAYSSE und D.J. FRANKS (1978):

Cyclic nucleotides and aggregation in platelets of spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. 43, 584-591

HAMET, P., J. TREMBLAY, S.C. PANG, S.V. WALTER und Y.-I. WEN (1985):

Primary versus secondary events in hypertension.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 63, 380-386

HANSEN, T.R. und D.F. BOHR (1975):

Hypertension, transmural pressure and vascular smooth muscle response in rats.

Circ. Res. 36, 590-598

HARRIS, A.L., C.C. GUTHE, F.V. VEER und D.F. BOHR (1984):

Temperature dependence and bidirectional cation fluxes in red blood cells from spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 6, 42-48

HASHIMOTO, K., T. HATTORI, K. MURAKAMI, S. SUEMARU, Y. KAWADA, J. KAGEYAMA und Z. OTA (1985):

Reduction in brain immunoreactive corticotropin-releasing factor (CRF) in spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 36, 564-647

HATTORI, T., K. HASHIMOTO, K. MURAKAMI, K. FUJINO und Z. OTA (1984):

ACTH and corticosterone to synthetic corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin in spontaneously hypertensive and normotensive rats.

7th. Internat. Congr. Endocrinol., Quebec City, 691

HATTORI, T., K. HASHIMOTO und Z. OTA (1986):

Adrenocorticotropin responses to corticotropin-releasing factor and vasopressin in spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 8, 386-390

HENRICH, H., R. HERTEL und R. ASSMANN (1978):

Structural differences in the mesentery microcirculation between normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Pflügers Arch. 375 153-159

HERMANN, K., W. MC DONALD, T. UNGER, R.E. LANG und D. GANTEN (1984):

Angiotensin biosynthesis and concentrations in brain of normotensive and hypertensive rats.

J. Physiol. (Paris), 79, 471-480

HERMSMEYER, K. (1977):

Specificity of altered electrogenesis of membrane potential in hypertension.

Circ. Res. (Suppl. I) 40, I-153-I-156

HERMSMEYER, K. (1985):

Altered membrane potential control of contraction in arterial muscle in hypertension.

Klin. Wochenschr. (Suppl. 3) 63, 61-62

HIGAKI, J., T. OGIHARA, Y. KUAMAHARA und A.L. BRAVO (1985):

Calmodulin levels in hypertensive rats.

Clin. Sci. 68, 407-410

HIRATA, Y., M. TOMITA und T. FUJITA (1986):

Growth factors and vascular smooth muscle cells in the spontaneously hypertensive rats: role for Ca^{2+} in cellular proliferation.

In: K. Aoki (Hrsg.) Essential Hypertension Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 115-124

HODSON, C.A., T.M. LOUIS, H.W. BURDEN und S.G. IAMS (1981):

Serum gonadotropin and prolactin levels in young and old spontaneously hypertensive rats.

IRCS Med. Sci.: Obstetrics and Gynecology 9, 321

HOFFMAN, W.E., M.I. PHILLIPS und P.G. SCHMID (1977):

Central angiotensin II-induced responses in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 232, H426-H433

HOFFMANN, P. und W. Foerster (1984):

Enhancement of the antihypertensive effect of dietary n3- and n6-
PUFA in SHR during a four-generation feeding period.

Biomed. Biochim. Acta, 43, S227-S230

HOIDA, G., S. LINDT und E. EICHENBERGER (1976):

Blutdruckverlauf und Organveränderungen bei Ratten mit DOCA-
Hochdruck.

Arzneim.-Forsch. 26, (11); 2003-2008

HOKA, S., A. TAKESHITA, K. YAMAMOTO, N. ITO, T. ASHIHARA und M. NAKAMURA
(1984):

Altered control of hindlimb vascular hypertensive rats.

Circ. Res. 55, 763-772

HOLLOWAY, E.T., und D.F. Bohr (1973):

Reactivity of vascular smooth muscle in hypertensive rats.

Circ. Res. 33, 678-685

HOWES, L.G., P.R. ROWE, R.J. SUMMERS und W.J. LOUIS (1984):

Age related changes of catecholamines and their metabolites in
central nervous system regions of spontaneously hypertensive (SHR)
and normotensive Wistar-Kyoto (WKY) rats.

Clin. Exp. Hypertension A6, 2263-2277

HUTCHET, M., F. HUGUET, G. OSTERMANN, F. BAKRI-LOGEAS, A. SCHMITT und G.
NARCISSE (1983):

Central α_1 -adrenoceptors and cardiovascular control in
normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 95, 207-213

HUTCHINS, P.M. und A.E. DARNELL (1974):

Observations of a decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. (Suppl. I) 34/35, 1161-1165

HUTCHINSON, J.S., F.A.O. MENDELSON und A.E. DOYLE (1980):

Hypotensive action of captopril and saralasin in intact and anephric spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 2, 119-124

HUTCHINSON, J.S., R. Di NICOLANTONIO, J. CLEMENTS und J.F. FUNDER (1981a):

Effects of bromocriptine on blood pressure and plasma β -endorphin in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. 61, 343s-345s

HUTCHINSON, J.S., A. LIM; R. DI NICOLANTINO, J.A. CLEMENTS und J.W. FUNDER (1981b):

Immunoreactive beta-endorphin levels in plasma and pituitary tissues from genetically hypertensive and normotensive rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 8, 455-457

IAMS, S.G., J.P. MC MURTRY und B. WEXLER (1979):

Aldosterone, desoxycorticosterone, corticosterone and prolactin changes during the lifespan of chronically and spontaneously hypertensive rats.

Endocrinology 104, 1357-1363

IGARASHI, T., Y. NAKAJIMA und S. OHTAKE (1976):

Comparison of effects of α -blocking agents on blood pressure and heart rate in unanaesthetized spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 89-92

IKEDA, H., M. SHIBOTA; A. SHINO, A. NAGAOKA und T. FUJITA (1976):

Effect of chemical sympathectomy on development of hypertension in stroke-prone and stroke-resistant SHR.

Jpn. Heart J. 17, 420-421

IMADA, T., R. TAKAYANAGI und T. INAGAMI (1985):

Changes in the content of atrial natriuretic factor with progression of hypertension in the spontaneously hypertensive rats.

Biochim. Biophys. Res. Commun. 133, 759-765

INAGAMI, T., M. NARUSE, K. NARUSE, J.D. MCKENZIE und K. SHIZUME (1984):

Significant differences in renin (R) and angiotensinogen (AGN) levels in discrete brain regions of spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats.

7th. Internat. Congr. Endocrinol., Quebec City, 688

IRIUCHIJIMA, J., Y. NUMAO und H. SUGA (1975):

Effect of increasing age of hemodynamics of spontaneously hypertensive rats.

Jpn. Heart J. 16, 257-264

ISHII, H., K. ITOH und T. NOSE (1980):

Different antihypertensive effects of nifedipine in conscious experimental hypertensive and normotensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 64, 21-29

ITOH, T., H. KENO und H. KURIYAMA (1985):

Calcium-induced calcium release mechanism in vascular smooth muscles--assessments based on contractions evoked in intact and saponin-treated skinned muscles.

Experientia 41, 989-996

IZDEBSKA, E., J. JODLOWSKI und A. TREBSKI (1982):

Central influence of vasopressin on baroreceptor reflex in normotensive rats and its lack in spontaneously hypertensive rats (SHR).

Experientia 38, 594-595

JONES, A.W. (1973):

Altered iontransport in vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. 33, 563-572

JONES, A.W. (1974):

Altered iontransport in large and small arteries from spontaneously hypertensive rats and the influence of calcium.

Circ. Res. (Suppl. I) 34/35, I-117-I-122

JUDY, W.V., A.M. WATANABE, D.P. HENRY, H.R. BESCH, W.R. MURPHY und G.M.

HOCKEL (1976):

Sympathic nerve activity role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat.

Circ. Res. (Suppl. II) 38, II21-II29

JUSKEVICH, J.C., D.S. ROBINSON und D. WHITEHORN (1978):

Effect of hypothalamic stimulation in spontaneously hypertensive and wistar-kyoto rats.

Eur. J. Pharmacol. 51, 429-439

KANBE, T., Y. NARA, M. TAGAMI und Y. YAMORI (1983):

Studies of hypertension-induced vascular hypertrophy in cultured muscle cells from spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 5, 887-892

KASTIN, A.J., T.D. GILES und J.C. DICKSON (1986):

Immunreactive plasma concentrations of an endogenous antiopeptide are higher in spontaneously hypertensive rats than in Wistar-Kyoto rats.

Hypertension 8, 198-202

KATO, T., T. NAGATSU, Y. NUMATA, K. IKUTA, M. SANO, I. NAGATSU, H. UMEZAWA, M. MATSUZAKI und T. TAKEUCHI (1976):

Dopamine β -hydroxylase and tyrosine hydroxylase activities in spontaneously hypertensive rats (SHR); microbial hypotensive products.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 109-112

KAWABE, H., K. KONDO und T. SARUTA (1983):

Effect of the intracerebroventricular injection of dopamine on blood pressure in the spontaneously hypertensive rat.

Clin. and Exp. Hyper.-Theory and Practice A5 (10), 1703-1716

KAWASAKI, H., W.H. CLINE und C. SU (1982a):

Enhanced angiotensin-mediated facilitation of adrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 221, 112-116

KAWASAKI, H., W.H. CLINE und C. SU (1982b):

Enhanced presynaptic beta-adrenoceptor-mediated modulation of vascular adrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 223, 724-728

KAWASAKI, H., W.H. CLINE und C. SU (1984):

Involvement of the vascular renin-angiotensin system in beta adrenergic receptor-mediated facilitation of vascular neurotransmission in spontaneously hypertensive rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 231, 23-32

KAWASHIMA, K., A. NAGAKURA, R.J. WURZENBURGER und S. SPECTOR (1984):

Melatonin in serum and the pineal gland of spontaneously hypertensive rats.

Clin. and Exp.-Theory and Practice A6, 1517-1528

KENYON, C.J., G.A. DeCONTI, N.A. CUPOLO und D.J. MORRIS (1981):

The role of aldosterone in the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats.

Endocrinology 109, 1841-1845

KHRAIBI, A.A., R.A. NORMAN und D.J. Zielak (1984):

Chronic immunosuppression attenuates hypertension in Okamoto spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 247, H722-H726

KISSLING, G. N. TAKEDA und M. VOGT (1985):

Left ventricular end-systolic pressure-volume relationships as a measure of ventricular performance.

Basic. Res. Cardiol 80, 594-607

KNARDAHL, S. (1982):

Behavioral responsiveness and habituation to discrete auditory and olfactory stimuli in spontaneously hypertensive, two-kidney one-clip hypertensive and normotensive rats.

Behavioral and Neural Biology 36, 266-279

KOBAYASHI, H. A. WADA, F. IZUMI, K. TAKE und M.S. MAGNONI (1985):

Low activity of angiotensin-converting enzyme in cerebral microvessels of young spontaneously hypertensive rats.

J. Neurochem. 44, 1318-1320

KOEPKE, J.P. und G.F. DI BONA (1986):

Central adrenergic receptor control of renal function in conscious hypertensive rats.

Hypertension 8, 133-141

KOLETSKY, S., P. SHOOK und J. RIVERA-VELEZ (1970):

Lack of increased renin-angiotensin activity in rats with spontaneous hypertension.

Proc. Soc. Exp. Biol. 134, 1187-1190

KOMANICKY, R., D.L. REISS, S.L. DALE und J.C. MELBY (1982):

Role of adrenal steroidogenesis in etiology of hypertension in the spontaneously hypertensive rat.

Endocrinology 111, 219-224

KOMORIYA, K., M. TSUCHIMOTO, K. KUNISAWA, Y. OKAMIYA, T. TAKESHITA, T.

NARUCHI und I. YAMAMOTO (1984):

Abnormality of the delayed type hypersensitivity (DTH) response to Bordetella pertussis in spontaneously hypertensive rats (SHR).

Jpn. J. Pharmacol. 36, 449-454

KONDO, K., O.T. KONOSHI, K. SARUTA und A. KATO (1979):

Effects of potassium and ouabain on the vascular reactivity to norepinephrine in the rat mesenteric artery.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 57, 908-912

KONDO, N. und S.SHIBATA (1984):

Difference of the inhibitory action of verapamil on the positive inotropic effect of Ca^{2+} between spontaneously hypertensive and normotensive rat myocardium.

Experientia 40, 1392-1393

KONISHI, M. und C. SU (1983):

Role of endothelium in dilatator responses of spontaneously hypertensive rat arteries.

Hypertension 5, 133-141

KORTHUIS, R.J., C.R. KERR, M.I. TOWNSLEY und A.E. TAYLOR (1985):

Microvascular pressure, surface area, and permeability in isolated hindquarters of SHR.

Am. J. Physiol. 249, H498-H504

KOUCHICH, F.J., R.M. QUOCK und L. TSENG (1984):

Dynorphin-(1-13)-like immunoreactivity in central nervous system and pituitary gland of spontaneously hypertensive rats.

Clin. and Exp. Hyper.-Theory and Practice A6 (3), 699-708

KRAFT, K., R.E. LANG, G. KIRILOV, R. KOLLOCH, T. UNGER, Y. Yadel und D. GANTEN (1984):

Effect of denervation on the leucine-enkephalin content of the adrenal gland of spontaneously hypertensive rats (SHR SP).

Clin. Exp. Hypertension A6, 2059-2062

KRAKOFF, L.R., F. ELIJOVICH und C. BARRY (1985):

The role of vasopressin in experimental and clinical hypertension.

Am. J. Kidney Dis. 5, A40-A47

KRAVTSOV, G.M., S.N. ORLOV und Y.V. POSTNOV (1984):

Aggregation, membrane potential, and transport in platelets of spontaneously hypertensive rats.

Pflugers Arch. 402, 330-336

KUBO, T. (1978):

Increased pressor responses to pressur agents in spontaneously hypertensive rats.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 57, 59-64

KUBO, T. und M. HASHIMOTO (1978):

Effect of intraventricular and intraspinal 6-Hydroxydopamin on blood pressure of spontaneously hypertensive rats.

Arch. int. Pharmacodyn. 232, 166-176

KUBO, T. und C. SU (1983):

Effects of seretonin and some other neurohumoral agents on adrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rat vasculature.

Clin. and Exp. Hyper.-Theory and Practice A5 (9), 1501-1510

KUBO, T., M. KUWAHARA und Y. MISU (1984):

Effect of isoproterenol on vascular adrenergic neurotransmission in prehypertensive and hypertensive spontaneously hypertensive rats.

Jpn. J. Pharmacol. 36, 419-421

KUCHEL, O., K. RACZ, N. T. BUU und S. TENNESON (1984):

The adrenal synthesis and tissue content of dopamine increase when the blood pressure rises in spontaneously hypertensive rats.

J. Hypertension (Suppl. 3) 2, 127-129

KUO, J. F., C.W. DAVIS und J. TSE (1976):

Depressed cardiac cyclic GMP-dependent protein kinase in spontaneously hypertensive rats and its further depression by guethidine.

Nature 261, 335-336

KWAN, C.Y. (1982):

Development of deoxycorticosterone-salt induced hypertension in rats without unilateral nephrectomy.

Medical. Sci. 10, 610

KWAN, C.Y. (1985):

Dysfunction of calcium handling by smooth muscle in hypertension.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 63, 366-374

KWAN, C.Y. (1986):

Calcium-membrane interactions in smooth muscle in relation to hypertension: a subcellular membrane approach

In: K. Aoki (Hrsg.) Essential Hypertension; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 67-80

KWAN, C.Y., A.K. GROVER und E.E. DANIEL (1986):

Use of isolated membranes of smooth muscle to study calcium channels.

In: Aoki (Hrsg.). Essential Hypertension; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 135-176

LAHER, J. und C. TRIGGLE (1984):

The relationship between the elevated blood pressure of the spontaneously hypertensive rat and chemical sensitivity of smooth muscle to adrenergic agents.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 62, 94-100

LAI, F.M., T.K. TANIKELLA, L. THIBAUT and P. CERVONI (1981):

Effects of continuous angiotensin I-converting enzyme blockade on blood pressure, sympathetic activity and renin-angiotensin system in stroke-prone spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 28, 1309-1316

LAI, F.M., T.K. TANIKELLA, H. HERZLINGER, C. SHEPHERD and P. CERVONI (1984):

Effects of CL 115, 347, (+)-15-dexy-16-hydroxy-16-vinyl-PGE₂ methyl ester, on cardiovascular responses and plasma catecholamines in pithed stroke-prone spontaneously hypertensive rats during sympathetic stimulation.

Cardiovascular. Biol. Res. 27, 273-284

LAIS, L.T., R.A. SCHAFFER und M.J. BRODY (1974):

Neurogenic and humoral factors controlling vascular resistance in the spontaneously hypertensive rat.

Circ. Res. 35, 764-774

LAIS, L.T. und M.J. BRODY (1975):

Mechanism of vascular hyperresponsiveness in the spontaneously hypertensive rat.

Circ. Res. (Suppl. I) 36/37, I216-I222

LAL, H. und S. Yaden (1985):

Discriminative stimuli produced by clonidine in spontaneously hypertensive rats: generalization to antihypertensive drugs with different mechanisms of action.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 232, 33-39

LAPPE, R.W., B.A. SASLOW und R.L. WENDT (1984):

Effects of nifedipine on the hypotensive actions of alpha 2-agonists in conscious spontaneously hypertensive rats.

J. Cardiovasc. Pharmacol. (Suppl. 5) 6, S748-S752

LAPPE, R.W., J.A. TODT und R.L. WENDT (1985):

Graded regional vasodilation with converting enzyme inhibitors in conscious spontaneously hypertensive rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 235, 651-656

LAPPE, R.W., J.A. TODT und R.L. WENDT (1986):

Effects of fenoldopam on regional vascular resistance in conscious spontaneously hypertensive rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 236, 187-191

LARAGH, J.H., L. BAER, H.R. BRUNNER, J. BEALEY, E.D. VAUGHAN (1972):

Renin, angiotensin and aldosterone system in the pathogenesis and management of hypertensive vascular disease.

Am. J. Med. 52, 633-651

LAU, K., D. ZIKOS, J. SPIRNAK und B. EBY (1984):

Evidence for an intestinal mechanism in hypercalciuria of spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol., 257, E625-E633

LAUVA, I.K. und R.J. TOMANEK (1985):

Left ventricular performance in spontaneously hypertensive rats after chronic beta 1-adrenoceptor blockade with atenolol.

J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, 232-237

LEACH, B.E., F.B. ARMSTRONG; G.S. GERMAIN und E.E. MUIRHEAD (1973):

Vasodepressor action of prostaglandins A₂ and E₂ in the spontaneously hypertensive rat (SH rat): Evidence for a central action mediated by the vagus.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 479-485

LEDERBALLE-PEDERSEN, O., E. MIKKELSEN und K.E. ANDERSSON (1978):

Effects of extracellular calcium on potassium and noradrenaline induced contractions in the aorta of spontaneously hypertensive rats-increased sensitivity to nifedipine.

Acta pharmacol. et toxicol. 43, 137-144

LEDINGHAM, J.M. und F.O. SIMPSON (1982):

The handling of a sodium load by normotensive Wistar rats on the normal and low sodium diets.

Proc. Univers. Otago Med. Sch. 60, 6-7

LEDINGHAM, J.M. und F.O. SIMPSON (1984):

Handling of a salt load by hypertensive and normotensive rats on normal and low intakes of sodium.

J. Hypertension 2, 163-170

LEE, R.M. (1985):

Vascular changes at the prehypertensive phase in the mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats.

Blood Vessels, 22, 105-126

LEE, J.Y., G.M. WALSH, C.M. MOKLER und A.J. TOBIA (1984):

Altered regional vasodilator responsens to glossopharyngeal nerve stimulation in spontaneously hypertensive rats.

J. Hypertens. 2, 493-499.

LIANG, N.Y., R.E. TESSEL, G.L. GRUNEWALD und R.T. BORCHARDT (1982):

Inhibitors of phenylethanolamine-N-methyltransferase. 2. comparison of nonaromatic analogs of phenylethanolamines, 7,8-dichloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (SKR-64139) and 2,3-Dichloro-a-Methylbenzylamine: Effects on rat brain and adrenal catecholamine content and blood pressure.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 223, 382-387

LIMAS, C.J. und J.N. COHN (1977):

Defective calcium transport by cardiac sarcoplasmatic retikulum in spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. (Suppl. I) 40, I62-I69

LIMAS, C. und C.J. LIMAS (1978):

Reduced number of β -adrenergic receptors in the myocardium of spontaneously hypertensive rats.

Biochem. Biophys. Res. Comm. 83, 710-714

LIMAS, C., P. GOLDMAN und C.J. LIMAS (1981):

Aortic phospholipid deacylation-reacylation cycle in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 240, H33-H38

LIMAS, C.J. und C.L. LIMAS (1984):

Decreased isoproterenol-induced "down"-regulation of beta-adrenergic receptors in the myocardium of SHR.

Hypertension (Suppl. I) 6, I-31-I-39

LOCKETTE, W.E. und R.C. WEBB (1985):

Vascular responses to sodium arachidonate in experimental hypertension.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 178, 536-545

LOKHANDWALA, M.F. und D.C. EIKENBURG (1983):

Presynaptic receptors and alterations in norepinephrine release in spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 33, 1527-1542

LORENZ, R.P., L.P. PICCHIO, J. WEISZ und T. LLOYD (1984):

The relationship between reproductive performance and blood pressure in the spontaneously hypertensive rat

Am. J. Obstet. Gynecol. 150, 519-523

LOSSE, H., H. VETTER und W. ZIDEK (1984):

Elektrolyte und Hypertonie

Verh. Deut. Gesell. innere Med. 90, 54-59

LOUIS, W.J., S. SPECTOR, R. TABEI und A. SJOERDSMA (1969):

Synthesis and turnover of norepinephrine in the heart of the spontaneously hypertensive rat.

Circ. Res. 24, 85-91

LUNDIN, S., S.-E. RICKSTEN und P. THOREN (1983):

Interaction between mental stress and barceptor control of heart rate and sympathetic activity in conscious spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats.

J. Hypertension (Suppl. 2) 1, 68-70

MAC INTYRE (1986):

The hormonal regulation of cellular calcium.

Br. Med. Bull. 42, 343-352

MAC KAY, M.J. und D.J. CHEUNG (1986):

Neuromuscular transmission in the tail artery of SHR and WKY.

Proc. int. Union Phys. Sci. 147 XVI, XXX. Congress, Vancouver

MAEMURA, S., M. NIWA und M. OZAKI (1982):

Characteristic alterations in adrenal catecholamine contents in SHR, SHR SP and WKY during development of hypertension and stroke. Jpn. Heart. J. 23, 593-602

MAJEWSKI, H., L.-H. TUNG und M.J. RAND (1981):

Hypertension through adrenaline activation of prejunctional β -adrenoceptors.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 8, 463-468

MALATRAY, J., E. GAUTIER, B. LUNDGREN, E. CARLSSON and E. FELLENIUS (1977):

Acute hypotensive effect of combined β_1 -adrenoceptor blockade and β_2 -adrenoceptor stimulation in spontaneously hypertensive rats (SHR).

Eur. J. Pharmacol. 41, 13-16

MATSUNGAGA, M., J. YAMAMOTO, A. HARA, Y. YAMORI, K. OGINO und K. OKAMOTO (1975):

Plasma renin and hypertensive vascular complications: an observation in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat.

Jpn. Circ. J. 39, 1305-1311

MATTHEWS, C.K. (1986):

Calcium and membrane permeability.

Br. Med. Bull. 42, 391-398

MATTHIESEN, T. und K. TUCH (1978):

Morphological findings in spontaneously hypertensive rats in comparison with findings after experimental renal hypertension.

Exp. Path. 15, 341-347

MC CARRON, D.A., N.N. YUNG, B.A. UGORETZ und S. Krutzig (1981):

Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rats.

Hypertension (Suppl. I) 3, I-162-167

MC CARRON, D.A. (1982):

Blood pressure and calcium balance in the wistar-kyoto rat.

Life Sci. 30, 683-689

MC CARTY, R. und J. SAAVEDRA (1982):

Plasma catecholamines in salt-sensitive hypertensive (DAHL) rats.

Physiol. Behav. 28, 1083-1088

MC CONNELL, S.D. und R.I. HENKIN (1973a):

Increased preference for Na⁺ and K⁺ salts in spontaneously hypertensive (SH) rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, 185-188

MC CONNELL, S.D. und R.I. HENKIN (1973b):

NaCl preference in spontaneously hypertensive rats: age and blood pressure effects.

Am. J. Physiol. 225, 624-627

MC COY, C.E., F.E. DOUGLAS und L.E. GOLDBERG (1986):

Selective antagonism of the hypotensive effects of dopamine agonists in spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 8, 298-302

MC GIFF, J. und C.P. QUILLEY (1981):

The rat with spontaneous genetic hypertension is not a suitable model of human essential hypertension.

Circ. Res. 48, 309-319

MC MURTRY, J.P. und B. WEXLER (1981a):

Circadian rhythm of circulating aldosterone in spontaneously hypertensive rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 167, 267-269

MC MURTRY, J.P., G.L. WRIGHT und B.C. WEXLER (1981b):

Spontaneous hypertension in cross-suckled rats.

Science 211, 1173-1175

MEDGETT I.C., P.E. HICKS und S.Z. LANGER (1984):

Smooth muscle alpha-2 adrenoceptors mediate vasoconstrictor responses to exogenous norepinephrine and to sympathetic stimulation to a greater extent in spontaneously hypertensive than in Wistar-Kyoto rat tail arteries.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 231, 159-165

MELBY, J.C., S.L. DALE, M. HOLBROOK, T.E. WILSON, G.T. GRIFFING und B.H. ARISON (1985):

19-Nor-corticosteroids in health, in hypertensive states in humans including 17 alpha-hydroxylase deficiency and in the spontaneously hypertensive rat (SHR).

Endocr. Res. 10, 591-607

MELDRUM, M.J. C.S. XUE, L. BADINO und T.C. WESTFALL (1985):

Effect of sodium depletion on the release of (³H)norepinephrine from central and peripheral tissue of Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats.

J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, 59-65

MILLS, D.E. und R. WARD (1985):

Antiserum to prolactin lowers blood pressure (BP) in spontaneously hypertensive rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 178, 317-320

MINAMI, M., H. TOGASHI, M. KUROSAWA, K. SHIMAMURA, Y. KOIKE, H. SAITO, T. KOBAYASHI und H. YASUDA (1982):

Effect of guanethidine, clonidine and guanfacine on urinary catecholamine excretion in cold-stressed spontaneously hypertensive rats.

Jpn. J. Pharmacol. 32, 941-944

MINSON, J.B., L. DENORROY und J. Chalmers (1985):

Effects of sinoaortic baroreceptor denervation on blood pressure and PNMT activity in medulla oblongata and spinal cord of normotensive and genetically hypertensive rats.

J. Hypertension 3, 81-87

MINUTH, M. und K.H. JAKOBS (1983):

Alpha 2-adrenoceptors in platelets of spontaneously hypertensive rats.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 322, 98-103

MÖHRING, J. (1978):

Neurophysial vasopressor principle: vasopressor hormone as well as antidiuretic hormone.

Klin. Wochenschr. (Suppl. I) 56, 71-78

MÖHRING, J., J. SCHOUN, J. KINTZ und R. McNEILL (1980):

Decreased Vasopressin content in brain stem of rats with spontaneous hypertension.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 315, 83-84

MOLL, D., S.L. DALE und J.C. MELBY (1975):

Adrenal steroidogenesis in the spontaneously hypertensive rat (SHR).

Endocrinology 96, 416-420

MOORE, L., L. HURWITZ, R. DAVENPORT und E.J. LANDON (1975):

Energy-dependent calcium uptake activity of mikrosomes from the aorta of normal and hypertensive rats.

Biochim. Biophys. Acta 413, 432-443

MORELAND, R.S. T.C. MAJOR und R.C. WEBB (1986):

Contractile responses to ouabain and K^+ -free solution in aorta from hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 250, H612-H619

MORITZ, V., P. SINGER, D. FORSTER, I. BERGER und S. MASSOW (1985):

Changes of blood pressure in spontaneously hypertensive rats dependent on the quantity and quality of fat intake.

Biomed. Biochim. Acta 10, 1491-1505

MOTZ, W. und B.E. STRAUER (1985):

Regression of cardiac hypertrophy after therapy in animal hypertension.

J. Cardiovasc. Pharmacol. (Suppl. 2) 7, S56-61

MUELLER, S.M. und M.L. COHEN (1985):

Evidence for a captopril-sensitive angiotensin converting enzyme in the hindquarter vasulature of SHR and WKY.

Artery 12, 337-345

MULLINS, M.M. und R.O. BANKS (1976):

Age-related changes in Na^+ excretion in saline-loaded spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 231 (5), 1364-1370

MULLINS, M.M., L.I. KLEINMAN, P.T. RUSSELL und L.S. SRIVASTAVA (1982):

Plasma aldosterone concentrations in neonatal spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 31, 2751-2755

MULVANY, M.J. (1983):

Do resistance vessels abnormalities contribute to the elevated blood pressure of spontaneously hypertensive rats.

Blood vessels 20, 1-22

MULVANY, M.J. und N. NYBORG (1980):

An increased calcium sensitivity of mesenteric resistance vessels in young and adult spontaneously hypertensive rats.

Br. J. Pharmacol. 71, 585-596

MULVANY, M.J. und N. KORSGAARD (1983):

Correlations and otherwise between blood pressure, cardiac mass and resistance vessel characteristics in hypertensive, normotensive and hypertensive/normotensive hybrid rats.

J. Hypertension 1, 235-244

MYERS, J.H., F.S. LAMB und R.C. WEBB (1985):

Norepinephrine-induced phasic activity in tail arteries from genetically hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 248, H419-423

NABIKA, T. P.A. VELLETRI, M.A. BEAVEN, J. ENDO und W. LOVENBERG (1985):

Vasopressin-induced calcium increases in smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 37, 579-584

NAGAOKA, A., K. KIKUCHI und Y. ARAMAKI (1970):

Participation of tissue electrolytes and water to the spontaneously hypertensive rats.

Jpn. Circ. J. 34, 489-497

NAGAOKA, A. und W. LOVENBERG (1977):

Regional changes in the activities of aminergic biosynthetic enzymes in the brain of hypertensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 43, 297-306

NAGATSU, I., T. NAGATSU, K. MIZUTANI, H. UMEZAWA, M. MATSUZAKI und T. TAKEUCHI (1971):

Adrenal tyrosine hydroxylase and dopamine- β -hydroxylase in spontaneously hypertensive rats.

Nature 230, 381-382

NAGATSU, I., T. NAGATSU, K. MIZUTANI, H. UMEZAWA, M. MATSUZAKI und T. TAKEUCHI (1973):

Catecholamine synthetic enzymes of spontaneously hypertensive rats and microbial hypotensive products.

Molecular and Cellular Biochemistry 1, 107-113

NAGATSU, T., T. KATO, Y. NUMATA, K. IKUTA, H. KUZUYA, H. UMEZAWA, M. MATSUZAKI und T. TAKEUCHI (1975):

Dopamin- β -hydroxylase and Tyrosine hydroxylase activities in spontaneously hypertensive rats after NaCl administration.

Experientia 31, 767-768

NAGATSU, T., K. IKUTA, Y. NUMATA, T. KATO, M. SANO, I. NAGATSU, H.

UMEZAWA, M. MATSUZAKI und T. TAKEUCHI (1976):

Vascular and brain dopamin β -hydroxylase activity in young spontaneously hypertensive rats.

Science 191, 290-291

NAKADA, T. und W. LOVENBERG (1978):

Lysine incorporation in vessels of spontaneously hypertensive rats: effect of adrenergic drugs.

Eur. J. Pharmacol. 48, 87-96

NAKAMURA, K. und K. NAKAMURA (1977):

Enhanced sympathetic activity in young spontaneously hypertensive rats is not the trigger mechanism for genetic hypertension.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 299, 143-148

NAKAMURA, K. und K. NAKAMURA (1978):

Role of brainstem and spinal noradrenergic and adrenergic neurons in the development and maintenance of hypertension in spontaneously hypertensive rats.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 305, 127-133

NAKAYAMA, K. (1986):

Myogenic activity of vascular tissues and the effect of calcium agonists and antaagonists.

In: K. Aoki (Hrsg.) Essential Hypertension, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 95-106

NARITA, H., T. NAGAO, H. YABANA und I. YAMAGUCHI (1983):

Hypotensive and diuretic actions of diltiazem in spontaneously hypertensive and wistar-kyoto rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 227, 472-477

NARUSE, M., K. NARUSE, J.C. MC KENZIE, P. SCHELLING und T. INAGAMI (1985):

Regional distribution of renin and angiotensinogen in the brain of normotensive (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) rats.

Brain Res. 333, 147-150

NASJLETTI, A.K. und K. MALIK (1982):

Interrelations between prostaglandins and vasoconstrictor hormones: contribution to blood pressure regulation.

Federation Proc. 41, 2394-2399

NICKERSON, P.A., L.G. FELD und J.B. VANLIEW (1979):

Zona reticularis in aging spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Pathol. 97, 433-448

NICHOLLS, D.G. (1986):

Intracellular calcium homeostasis.

Br. Med. Bull. 42, 253-258

NILSSON, H. D. ELY, P. FRIBERG und B. FOLKOW (1985):

Effects of varying salt diets and of ouabain on cardiovascular neuroeffector characteristics and on myogenic resistance vessel activity in SHR and WKY.

Klin. Wochenschr. (Suppl. 3) 63, 86-90

NISHIKAWA, T., Y. TAMURA, K. MIKAMI, M. YAMAMOTO und A. KUMAGAI (1978):

Adrenal steroidogenesis and hepatic corticosteroid metabolism in hypertensive rats.

Endocrinol. Jap. 25, 149-155

NISHIMURA, H., S. KUBO, A. NISHIOKA, K. IMAMURA, K. KAWAMURA und M. HASEGAWA (1985):

Left ventricular diastolic function of spontaneously hypertensive rats and its relationship to structural components of the left ventricle.

Clin. Sci. 69, 571-580

NISHIYAMA, K., A. NISHIYAMA und E.D. FROHLICH (1976):

Regional blood flow in normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 230 (3), 691-698

NOMURA, M. M. OHTSUJI und Y. NAGATA (1985):

Changes in the alpha-adrenoceptors in the medulla oblongata including nucleus tractus solitarii of spontaneously hypertensive rats.

Neurochem. Res. 10, 1143-1154

NORDBORG, C. und B.B. JOHANSSON (1979):

The ratio between thickness of media and internal radius in cerebral, mesenteric and renal arterial vessels in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. 57, 27s-29s

NORDBORG, C., H. IVARSSON, B.B. JOHANSSON und L. STAGE (1983):

Morphometric study of mesenteric and renal arteries in spontaneously hypertensive rats.

J. Hypertension 1, 333-338

NORDLANDER, M.I. (1984):

Functional consequences of structural adaptation of the heart in hypertension.

Hypertension 6, III58-63

NORESSON, R., P. THOREN und M. HALLBACK-NORDLANDER (1982):

Performance of the hypertrophied left ventricle in spontaneously hypertensive rats. Effects of adrenergic stimulation.

Acta physiol. scand. 114, 497-504

NORMAN R.A. JR., D.J. DZIELAK, K.L. BOST, A.A. KHRAIBI und P.G. GALLOWAY (1985):

Immune system dysfunction contributes to the aetiology of spontaneous hypertension.

J. Hypertension 3; 261-268

NOSAKA, S. und OKAMOTO, K. (1970):

Modified characteristics of aortic baroreceptor activities in the spontaneously hypertensive rat.

Jpn. Circ. J. 34, 685-693

NOSAKA, S. und S.C. WANG (1972):

Carotis sinus baroreceptor functions in the spontaneously hypertensive rat.

Am. J. Physiol. 222, 1079-1084

NUMAO, Y., H. SUGA und J. IRIUCHIJIMA (1975):

Hemodynamics of spontaneously hypertensive rats in conscious state.

Jpn. Heart J. 16, 719-730

- OHYA, Y., K. TERADA, S. SATOH, T. FUJIWARA, T. NAGAO, K. KOMORI, M. NOZAKI und H. KURIYAMA (1986):
 Actions of calium antagonists on the smooth muscle cells of vascular tissues: current knowledge on actions of Ca antagonists.
 In: K. Aoki (Hrsg.) Essential Hypertension, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 81-94
- OKAMOTO, K. (1969):
 Spontaneous hypertension in rats.
 Int. Rev. Exp. Pathol. 7, 227-270
- OKAMOTO, K. und K. AOKI (1963):
 Development of a strain of spontaneously hypertensive rats.
 Jpn. Circ. J. 27, 283-293
- OKAMOTO, K., K. AOKI, S. NOSAKA und M. FUKUSHIMA (1964):
 Cardiovascular diseases in spontaneously hypertensive rats.
 Jpn. Circ. J. 28, 943-951
- OKAMOTO, K., Y. YAMORI, A. OOSHIMA, C. PARK, H. HAEBARA, M. MATSUMOTO, T. TANAKA, T. OKUDA, F. HAZAM und M. KYOGOKU (1972):
 Establishment of the inbred strain of the spontaneously hypertensive rat and genetic factors involved in hypertension.
 In: Spontaneous Hypertension: Its Pathogenesis and complications. ed. by K. Okamoto, Tokyo, Igaku Shoin 1-8
- OKUDA, S., K. ONOYAMA, H. TSURUDA, Y. OH und T. OMAE (1984):
 Necrotizing vascular lesions in spontaneously hypertensive rats with nephrotic syndrome: hypercoagulability as a contributory factor.
 J. Lab. Clin. Med. 104, 767-777

ORLOV, N.S., N.I. POKUDIN und Y.V. POSTNOV (1983):

Calmodulin-dependent Ca^{2+} -transport in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats.

Pflügers Arch. 397, 54-56

PACE-ASCIK, (1976):

Decreased renal prostaglandin catabolism precedes onset of hypertension in the developing spontaneously hypertensive rat.

Nature 263, 510-511

PACKER, C.S. und N.L. STEPHENS (1985):

Mechanics of caudal artery relaxation in control and hypertensive rats.

Can. J. Physiol. 63, 204-213

PAK, C.H. (1981):

Plasma adrenaline and noradrenaline concentrations of the spontaneously hypertensive rat.

Jpn. Heart J. 27, 987-995

PANG, S.C., M. HOANG, J. TREMBLEY, M. CAUTIN, R. GARCIA, J. GENEST und P.

HAMET (1985):

Effect of neutral and synthetic atrial natriuretic factor on arterial blood pressure, natriuresis and cyclic GMP excretion in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. 69, 721-726

- PAPIES, B., C. WAGENKNECHT, M.-L. KONIG, P. HOFFMANN und W. FORSTER (1984):
Studies on the effect of a chemical sympathectomy on the enzyme pattern in the heart of spontaneously hypertensive rats (SHR) fed diets supplemented with different polyunsaturated fatty acids (PUFA).
Biomed. Biochim. Acta 43 S179-S183
- PARROTT-GARCIA, M. und D.A. MC CARRON (1984):
Calium and hypertension.
Nurt. Rev. 42, 205-213
- PATEL, A. und C.R. TRIGGLE (1986):
 Ca^{2+} -sensitivity in vascular smooth muscle (vsm) from SHR and WKY: effects of nifedipine
Proc. int. Union phys. Sci. 144 XVI, XXX. Congress, Vancouver
- PEACH, M.J. (1977):
Renin-angiotensin-system: biochemistry and mechanism of action.
Physiol. Rev. 57, 313-369
- PEGRAM, B.L., I. KOBRIN, T. NATSUME, A.J. GALLO und E.D. Frohlich (1984):
Systemic and regional hemodynamic effects of acute and prolonged treatment with urapidil or prazosin in normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Am. J. Med. 5 64-73
- PETROVIC, T. und C. BELL (1986):
Catecholamines in kidney of normotensive and genetically hypertensive rats. Effects of salt load.
Hypertension 8, 122-127

PETTERSSON, A., K. GRADIN, T. HEDNER und B. PERSSON (1985):

Antihypertensive mechanism of action of Ketanserin and some ketanserin analogues in the spontaneously hypertensive rat.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 329, 394-397

PETTINGER, W.A., T.K. KEETON, W.B. CAMELL, S. BERTHELTSEN und M. MORRIS (1976):

Further studies on abnormalities of renin release in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 135-139

PFEFFER, M.A. und E.D. FROHLICH (1973):

Hemodynamic and myocardial function in young and old normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. (Suppl. 1) 32,33, I-28-I-38

PFEFFER, M.A., J.M. PFEFFER, R.A. LEWIS, E. BRAUNWALD, E.J. COREY und K.F. AUSTEN (1983):

Systemic hemodynamic effects of leukotrienes C 4 and D 4 in the rat.

J. Physiol. 244, H628-H633

PFEFFER, M.A. und J.M. PFEFFER (1984):

Pharmacologic regression of cardiac hypertrophy in experimental hypertension.

J. Cardiovasc. Pharmacol. (Suppl. 6) 6, S865-869

PHELAN, E.L., F.O. SIMPSON und F.H. SMIRK (1976):

Characteristics of the New Zealand strain of genetically hypertensive (GH) rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 5-10

PICOTTI, G.B., M.O. CARRUBA, C. RAVAZZANI, G.P. BONDILOTTI und M.D. PRADA
(1982):

Plasma catecholamine concentrations in normotensive rats of different strains and in spontaneously hypertensive rats under bad conditions and during cold exposure.

Life Sci. 31, 2137-2143

PLUNKETT, L.M. und J.M. SAAVEDRA (1985):

Increased angiotensin II binding affinity in the nucleus tractus solitarius of spontaneously hypertensive rats

Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 82, 7721-7724

POSTNOV, Y., S. ORLOV, P. GULAK und A. SHEUCHENKO(1976):

Altered permeability of the erythrocyte membrane for sodium and potassium ions in spontaneously hypertensive rats.

Pflugers. Arch. 365, 257-263

POSTNOV, Y., S. ORLOV und N.I. POKUDIN (1981):

Alteration of the intracellular calcium pool of adipose tissue in spontaneously hypertensive rats.

Pflugers Arch. 390, 256-259

POSTNOV, Y. und S.N. ORLOV (1983):

Calmodulin dependent Ca^{2+} -transport across plasma membranes in primary hypertension.

J. Hypertension (Suppl. 2) 1, 9-10

PRASHAD, N. (1985):

Reduced levels of cardiac cAMP-dependent protein kinase in spontaneously hypertensive rat.

J. Biol. Chem. 260, 10125-10131

PREWITT, R.L., I.H. CHEN und R. DOWELL (1982):

Development of microvascular rarefaction in the spontaneously hypertensive rat.

Am. J. Physiol. 246, H243-H251

PRICE, J.M. (1986):

Distensibility and wall thickness of aortic rings from young and mature Wistar-Kyoto rats (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR)

Proc. int. Physiol. Sci. XVI, 601 XXX. Congress, Vancouver

PROVOST, A.P. und W. DE JONG (1976):

Influence of neonatal chemical sympathectomy on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats (SHR) and in rats with renal or corticosteroid hypertension.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 145-14

QUOCK, R.M., F.J. KOUCHICH, L.K. VAUGHN und D.S. FRIES (1985):

Narcotic antagonist-induced hypotension in the spontaneously hypertensive rat.

Life Sci. 37, 819-826

RACZ, K., O. KUCHEL, N.T. BUU und S. TENNESON (1986):

Peripheral dopamine synthesis and metabolism in spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. 58, 889-897

RAIZADA, M.K., T.F. MUTHER und C. SUMNERS (1984):

Increased angiotensin II receptors in neuronal cultures from hypertensive rat brain.

Am. J. Physiol. 247, C364-372

- RAKUSAN, K., P.W. HRDINA, Z. TUREK, E.G. LAKATTA, H.A. SPURGEON und G.D. WOLFORD (1984):
Cell size and capillary supply of the hypertensive rat heart:
quantitative study.
Basic Res. Cardiol. 79, 389-395
- RAMANATHAN, S., S. SHIBATA, T.K. TASAKI und R.N. ICHORD (1976):
Cyclic AMP metabolism in the cardiac tissue of the spontaneously
hypertensive rats.
Biochem. Pharmacol. 25, 223-225
- RAPP, J.P. (1982):
Dahl salt-susceptible and salt-resistant rats.
Hypertension 4, 753-763
- RASCHER, W., G. BONNER, M. STOCKER und F. GROSS (1980):
Increased kallikrein excretion in spontaneously hypertensive rats
and its inhibition by 6-hydroxydopamine.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 313, 155-157
- RASCHER, W., R. LANG, T. UNGER, D. GANTEN und F. GROSS (1982):
Vasopressin in brain of spontaneously hypertensive rats.
Am. J. Physiol. 242, H496-H499
- RATHSACK, R. P. OEHME, I. ROSKE und H. HILSE (1983):
Substance P-like immunoreactivity in plasma and adrenal medulla of
rats with spontaneous hypertension and WKY rats under akute
stress.
Biomed. Biochim. Acta 42, 955-958

RICHTER, R., P. OEHME, F.-T. MARTEN und M. BIENERT (1982):

Zur Rolle von Substanz P bei der Temperaturregulation der normotensiven und spontan hypertensiven Ratte.

PHARMAZIE 37, H.2, 134-136

RINALDI, G.J., A. CATTANEO, A. MATTIAZZI und H.E. CINGOLANI (1987):

Dissociation between calcium influx blockage and smooth muscle relaxation by nifedipine in spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. 60, 367-374

RIOUX, F., R. QUIRION und D. REGOLI (1977):

The role of prostaglandins in hypertension. The release of prostaglandins by aorta strips of renal, DOCA-salt and spontaneously hypertensive rats.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 55, 1330-1338

ROIZEN, M.F., V. WEISE, H. GROBECKER und I.J. KOPIN (1975):

Plasma catecholamines and dopamin- β -hydroxylase activity in spontaneously hypertensive rats.

Life Sci. 17, 283-288

ROMAN, R.J. und A.W. COWLEY, JR. (1985):

Abnormal pressure-diuresis-natriuresis response in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 248, F199-203

ROSELLA-DAMPFMAN, L.M., S.E. EMMERT, L.C. KEIL und J.Y. SUMMY-LONG (1985):

Differential effects of naloxone on the release of neurohypophysial hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Brain Res. 325, 205-214

ROY, J.W. und H.N. MAYROVITZ (1984):

Microvascular pressure, flow, and resistance in spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 6, 877-886

RUCH, W., J.B. BAUMANN, A. HAUSLER, U.H. OTTEN, H. SIEGL und J. GIRARD (1984):

Importance of the adrenal cortex for development and maintenance of hypertension in spontaneously hypertensive rats.

Acta Endocrinologica 105, 417-424

RUSKOAHO, H.J. und E.R. SAVOLAINEN (1985):

Effects of long-term verapamil treatment on blood pressure, cardiac hypertrophy and collagen metabolism in spontaneously hypertensive rats.

Cardiovasc. Res. 19, 366-362

RUTLEDGE, A., V.C.SWAMY und D.J. TRIGGLE (1984):

Calcium-dependence and antagonism of responses to α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonists in vascular tissues from hypertensive and normotensive rats.

Br. J. Pharmacol. 83, 103-111

SAAVEDRA, J.M., H. GROBECKER und J. AXELROD (1976):

Central adrenergic neurons in spontaneous (SHR) and experimental hypertensive rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 157-160

SAAVEDRA, J.M., H. GROBECKER und J. AXELROD (1978):

Changes in central catecholaminergic neurones in spontaneously (genetic) hypertensive rat.

Circ. Res. 42, 529-534

SAITO, N. (1975):

Renin and lysosomal enzyme activities in the kidney of spontaneously hypertensive rats of accelerated hypertension.

Jpn. Heart J. 16, 346-348

SAITO, N. (1976):

Renin and lysosomal enzymes in the kidney of spontaneously hypertensive rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 161-164

SAKAI, Y., C.Y. KWAN und E.E. DANIEL (1984):

Contractile responses of vasa deferentia from rats with genetic and experimental hypertension.

J. Hypertension 2, 631-638

SALT, P.J. und L.L. IVERSEN (1973):

Catecholamine uptake sites in the rat heart after 6-hydroxydopamin treatment and in a genetically hypertensive strain.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 279, 381-386

SAPRU, H.N. und S.C. WANG (1976):

Modification of aortic baroreceptor resetting in the spontaneously hypertensive rat.

Am. J. Physiol. 230 (3), 664-674

SAWYER, R., P. WARNOCK und J.R. DOCHERTY (1985):

Role of vascular alpha 2-adrenoceptors as targets for circulating catecholamines in the maintenance of blood pressure in anaesthetised spontaneously hypertensive rats.

J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, 809-812

SCHEDL, H.P., D.L. MILLER, J.M. PAPE, R.L. HORST und H.D. WILSON (1984):

Calcium and sodium transport and vitamin d metabolism in the spontaneously hypertensive rat.

J. Clin. Invest. Inc. 73, 980-986

SCHEDL, H.P., D.L. MILLER, R.L. HORST, H.D. WILSON, K. NATARJAH und T. COWAY (1986):

Intestinal calcium transport in the spontaneously hypertensive rat: reponse to calcium depletion.

Am. J. Physiol. 250, G412-G419

SCHIFFRIN, E.L., F.S. THOME und J. GENEST (1984):

Vascular angiotensin II receptors in SHR.

Hypertension 6, 682-688

SCHLEIFFER, R., F. PERNOT, A. BERTHELOT und A. GAIRARD (1983):

Le teneur du régime en calcium module le développement de l'hypertension génétique chez le rat.

Comptes rendus des séances de la Société de Biologie Extrait du Tome 177 (3), 481

SCHMID, G., K. HEMPEL, A. BIBER und A. HEIDLAND (1983):

Effects of Ca^{++} and GTP on adenylate cyclase activity in the locus coeruleus of spontaneously hypertensive rats.

J. Hypertension (Suppl. 2) 1, 234-236

SCHRAMM, L.P. und E.S. CHORNOBOY (1982):

Sympathetic activity in spontaneously hypertensive rats after spinal transection.

Am. J. Physiol. 243, R506-R511

SEN, S., R.R. SMEBY und F.M. BUMPUS (1972):

Renin in rats with spontaneous hypertension.

Circ. Res. 31, 876-880

SHIBATA, S., K. KURAHASHI und M. KUCHII (1973):

A possible etiology of contractility impairment of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 406-417

SHIBOUTA, Y., Y. INADA, Z. TERASHITA; K. NISHIKAWA, S. KIKUCHI und K. SHIMAMOTO (1979):

Angiotensin-II-stimulated release of thromboxane A₂ and prostacyclin (PGI₂) in isolated, perfused kidneys of spontaneously hypertensive rats.

Biochem. Pharmacol. 28, 3601-3609

SHIBOUTA, Y., Z.I. TERAASHITA; Y. INADA, K. NISHIKAWA und S. KIKUCI (1981):

Enhanced thromboxane A₂ biosynthesis in the kidney of spontaneously hypertensive rats during development of hypertension.

Eur. J. Pharmacol. 70, 247-256

SHIONO, K. und H. SOKABE (1975):

Plasma renin activity in SHR.

Jpn. Heart J. 16, 344-345

SILVER, P.J., R.J. MICHALAK und S.M. KOCHMUND (1985):

Role of cyclic AMP protein kinase in decreased arterial cyclic AMP responsiveness in hypertension.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 232, 595-601

SIMON, G. (1976):

Altered venous function in hypertensive rats.

Circ. Res. 38 412-418

SIMPSON, L.L. (1974):

The effect of prostaglandin E₂ on the arterial blood pressure of normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Br. J. Pharmacol. 51, 559-564

SIMPSON, F.O. und J.M. LEDINGHAM (1976):

Mesenteric arteriitis in genetically hypertensive (GH) rats of the New Zealand strain.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 179-182

SINGER, P., V. MORITZ, D. FORSTER, S. VOIGT, M. WIRTH, E. NAUMANN und S. ZIMONTKOWSKI (1982):

Effect of linoleic acid-rich diet on blood pressure, lipids, catecholamines and dopamines- β -hydroxylase in spontaneously hypertensive rats.

Acta Biol. Med. Germ. 41, 215-225

SINGER, P., E. NAUMANN, P. HOFFMANN, H.U. BLOCK, C. TAUBE, H. HEINE und W. FOERSTER (1984):

Attenuation of high blood pressure by primrose oil, linseed oil and sunflowerseed oil in spontaneously hypertensive rats.

Biomed. Biochim. Acta 43, S243-246

SIROIS, P. und D.J. GAGNON (1974):

Release of renomedullary prostaglandins in normal and hypertensive rats.

Experientia 30, 1418-1419

SKOLASINSKA, K., M. KIHARA, R. HORIE und Y. YAMORI (1982):

CBF response to L-dopa influenced by peripheral decarboxylase inhibitor and serotonin in conscious SHR-SP, SHR-SR and WKS rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 9, 631-637

SLADEK, J.R., B. DAVIS und C.D. SLADEK (1986a):

Localisation of vasopressin-neurophysin and norepinephrine in the supraoptic nucleus of spontaneously hypertensive rats.

Brain. Res. 365, 293-304

SLADEK, C.D., M.L. BLAIR, Y.-H. CHEN and R.W. ROCKHOLD (1986b):

Vasopressin and renin response to plasma volume loss in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 250, H443-H452

SLOTKIN, T.A. und H.O. GREEN (1975):

Adrenal medullary storage vesicles of spontaneously hypertensive rat.

Biochem. Pharmacol. 24, 173-180

SMITH, M.L., R.A. BROWNING und J.H. MYERS (1979):

In vivo rate of serotonin synthesis in brain and spinal cord of young spontaneously hypertensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 53, 301-305

SMITH, P.G., C.W. POSTON und E. MILLS (1982):

Abnormal functional development of sympathetic nerve terminal-smooth muscle complex in neonatal spontaneously hypertensive rats.
Life Sci. 31, 889-892

SMITH, P.G., C.W. POSTON und E. MILLS (1984):

Ontogeny of neural and non-neural contributions to arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats.
Hypertension 6, 54-60

SMITH, L.J., A.M. SUSSMAN, M. SERRA und J.J. BUCCAFUSCO (1985):

Long term treatment with clonidine during the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 47, 457-460

SOKABE, H. (1966):

Renin activity of kidney in the spontaneously hypertensive rat.
Jpn. J. Physiol. 16, 380-388

SOMA, M., M.S. MANKU und D.F. HOOROBIN (1985):

The effects of hydrogenated coconut oil, safflower oil, and evening primrose oil on development of hypertension and sodium handling in spontaneously hypertensive rats.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 63, 325-330

SOMYLO, A.P., A.J. WASSERMAN, T. KITAZAWA, M. BOND, H. SHUMAN und A.V.

SOMYLO (1986):

Calcium and sodium distribution and movements in smooth muscle.
Experientia 41, 981-988

SOWERS, J.R. (1981):

Effects of bromcriptine on responses to stress in
spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 3, 544-550

SOWERS, J.R., G. RESCH, G. TEMPEL, J. HERZOG und M. COLANTINO (1979):

Hyperprolactinaemia in the spontaneously hypertensive rat.

Acta Endocrinologica 90, 1-7

SOWERS, J., M. TUCK, N.D. ASP und E. SOLLARS (1981):

Plasma aldosterone and corticosterone response to
adrenocorticotropin, angiotensin, potassium and stress in
spontaneously hypertensive rats.

Endocrinology 108, 1216-1221

SOWERS, J.R., F. BECK, N. STERN und S.R.V. RAGHAVAN (1983):

Reduced sodium-potassium dependent ATPase and its possible role of
development of hypertension in spontaneously hypertensive rats.

Clin. and Exp. Hyper.-Theory and Practice A5, 71-86

SPECTOR, S., J.H. FLEISCH, H.M. MALING und B.B. BRODIE (1969):

Vascular smooth muscle reactivity in normotensive and hypertensive
rats.

Science 166, 1300-1301

SPIEKER, C., D. HECK, W. ZIDEK, G. KERENY, H. LOSSE und H. VETTER (1985):

The evaluation of tissue Ca^{2+} by proton-induced x-ray emission in
the arteries of spontaneously hypertensive and normotensive rats.

Klin. Wochenschr. (Suppl. 3) 63, 74-77

STANFIELD, P.R. (1986):

Voltage-dependent calcium channels of excitable membranes.

Br. Med. Bull. 42, 59-368

STARKE, K. (1977):

Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems.

Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 77, 1-24

STEELE, T.H. und J.L. UNDERWOOD (1978):

Blunted norepinephrine natriuresis in the isolated spontaneously hypertensive rat kidney.

Am. J. Physiol. 235, F425-F429

STERN, N., R.J.W. BECK und J.R. SOWERS (1983):

Altered corticosteroid control on the erythrocyt sodium-potassium pump in the spontaneously hypertensive rats.

J. Hypertension 1, 339-343

STERN, N., R.W.J. BECK, D.W. CHANDLER, D.M. MAYES und J.R. SOWERS (1984):

The role of corticosteroids in the regulation of myocardial Na, K-ATPase in normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. 66, 421-426

STRAHLENDORF, J.C., H.K. STRAHLENDORF, R. MC KNOWN, M.J. HUGHES und I.M.

LANG (1982):

Chronic administration of naltroxone alters central catecholamine levels but not the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats.

Neuropharm. 21, 1195-1198

STYGLES, V.G., W.L. SMITH, D.A. REINKE und J.B. HOOK (1978):

Prostaglandin-forming cyclooxygenase in renal medulla of spontaneously hypertensive rats during development.

Biol. Neonate 33, 309-313

SU, C. und T. URUNO (1985):

Excitatory and inhibitory effects of 5-hydroxytryptamine in mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats.

Eur. J. Pharmacol. 106, 283-290

SUETA, C.A., P.M. HUTCHINS und J.W. DUSSEAU (1983):

Norepinephrine-induced potentiation of arginine vasopressin reactivity in arterioles of the spontaneously hypertensive rat.

Hypertension 5, 312-327

SUKAMOTO, T., T. YAMAMOTO, S. WATANABE und S. UEKI (1984):

Cardiovascular responses to centrally administered serotonin in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats.

Europ. J. Pharmacol. 100, 173-179

SUTTER, M.C. (1985):

Ionic permeability and blood pressure.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 63, 375-379

SVED, A.F. und J.D. FERNSTROM (1979):

Reduktion in blood pressure in normal and spontaneously hypertensive rats by lergotril mesylat.

J. Pharm. Pharmacol. 31, 814-817

SWALES, J.D. (1979):

Arterial wall or plasma renin in hypertension?

Clin. Sci. 56 293-298

SWAMY, V.C. und D.J. TRIGGLE (1980):

The responses of carotid vascular strips from spontaneously hypertensive and normotensive rats.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 58, 53-59

TADEPALLI, A.S. und P.J. NOWAK (1983):

Cardiovascular effects of bromocriptine and lergotrile in renal and spontaneously hypertensive rats.

Arch. int. Pharmacodyn. 266, 93-105

TAIRA, Y. (1974):

Histological and histoautoradiographical studies on the fetal adrenal cortex in spontaneously hypertensive rats.

Acta Path. Jpn. 24, (6), 733-746

TAKAHASHI, H. und R.D. BUNAG (1980):

Augmentation of centrally induced alpha-adrenergic vasodepression in spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 2, 198-206

TAKAHASHI, H., I. IYODA, K. TAKEDA, H. OKAJIMA, S. SASAKI, M. YOSHIMURA, M. NAKAGAWA und H. IJICHI (1984):

Centrally-induced vasopressor responses to ouabain are augmented in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Exp. Hypertens. A6, 1499-1515

TAKEDA, K.R. und D. BUNAG (1978):

Sympathetic hyperactivity during hypothalamic stimulation in spontaneously hypertensive rats.

J. Clin. Invest. 90, 642-648

TAKEICHI, N., K. SUZUKI, T. OKAYSU und H. KOBAYASHI (1980):

Immunological depression in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Exp. Immunol. 40, 120-126

TAKEICHI, N., D. BA und H. KOBAYASHI (1981a):

Natural cytotoxic autoantibody against thymocytes in spontaneously hypertensive rats.

Cell. Immunol. 60 181-190

TAKEICHI, N., K. SUZUKI und H. KOBAYASHI (1981b):

Characterization of immunological depression in spontaneously hypertensive rats.

Eur. J. Immunol. 11; 483-487

TAKEICHI, N., D.BA, Y. KOGA und H. KOBAYASHI (1983):

Immunologic suppression of carcinogenesis in spontaneously hypertensive rats (SHR) with T cell depression.

J. Immunol. 130, 501-505

TAKEICHI, N., Y. KOGA, T. FUJII und H. KOBAYASHI (1985):

Restoration of T-cell function and induction of antitumor immune response in T-cell-depressed spontaneously hypertensive rats by treatment with thymosin fraction 5.

Cancer Res. 45, 487-491

TAN, S.Y. und P.J. MULROW (1976):

The effect of age on renin and renal prostaglandins in the spontaneously hypertensive rats (SHR).

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 3, 183-188

TAUBE, C., H. HOEHLER, S. LORENZ und W. FOERSTER (1984):

The role of TXA_2 in hypertension.

Biomed. Biochim. Acta, 43, S208-211

TAYLOR, J.E. und D.Y. SHIRACHI (1977):

Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in cardiac and vascular muscle of the spontaneously hypertensive rat.

Proc. West. Pharmacol. Soc. 20, 307-310

TOAL, C.B. und F.H. LEENEN (1983):

Body fluid volumes during development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat.

J. Hypertens. 1, 345-350

TOBIAN, I, und G. CHESLEY (1966):

Calcium content of atrial walls in normotensive and hypertensive rats.

Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 121, 340-343

TOMANEK, R.J., J.C. SEARLS und P.A. LACHENBRUCH (1982):

Quantitative changes in the capillary bed during development, peak, and stabilized cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rat.

Circ. Res. 51, 295-304

TOMANEK, R.J. und P.J. PALMER (1986):

Long term effects of early sympathectomy or chronic β_1 -blockade on the left ventricular function in SHR.

Proc. int. Union Physiol. Sci. XVI, 491 XXX. Congress, Vancouver

TOMITA, T., Y. SHIRASAKI, Y. TAKIGUCHI, Y. OZAKI und E. HAYASHI (1980):

Hemodynamic effects on aortic enzyme activities in spontaneously hypertensive rats.

Atherosclerosis 37, 409-422

TOMITA, T., K. UMEGAKI und E. HAYASHI (1985):

The appearance of exhausted platelets due to a duration of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats.

Thromb. Res. 37 195-200

TORASSON, M.A. und G.L. Wight (1981):

Transport of calcium by duodenum of spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 241, G344-G347

TRACHEWSKY, D. und D.C. KEM (1985):

Antihypertensive effect of riboflavin analogues in spontaneously hypertensive rats.

J. Lab. Clin. Med. 106, 223-228

TRIGGLE, C.R. und I. LAHER (1985):

A review of changes in vascular smooth muscle functions in hypertension: isolated tissue versus in vivo studies.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 63, 355-365

TRINER, L., Y. VULLIEMOZ, M. VEROSKY und W.M. MANGER (1975):

Cyclic adenosin monophosphat and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats.

Biochem. Pharmacol. 24, 743-745

TRIPPODO, N.C., G.M. WALSH und E.D. FROHLICH (1978):

Fluid volumes during onset of spontaneous hypertension in rats.

Am. J. Physiol. 4 (1), H52-H55

TRIPPODO, N.C. und E.D. FROHLICH (1981a):

Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat.

Circ. Res. 48, 309-319

TRIPPODO, N.C., J. YAMAMOTO und E.D. FROHLICH (1981b):

Whole-body venous capacity and effective total tissue compliance
in SHR.

Hypertension 3, 104-112

TSUDA, K., M. KUCHII, Y. KUSUYAMA, T. HANO, I. NISHIO und Y. MASUYAMA
(1984):

Neurotransmitter release and vascular reactivity in spontaneously
hypertensive rats.

Jpn. Circ. J. 48, 1263-1269

TUCKER, D.C. und A.K. JOHNSON (1984):

Development of autonomic control of heart rate in genetically
hypertensive and normotensive rats.

Am. J. Physiol. 246, R570-R577

TUNNICLIFF, G., K.L. WELBORN und R.A. HEAD (1984):

The GABA/benzodiazepine receptor complex in the nervous system of
a hypertensive strain of rat.

Neurochem. Res. 9, 1033-1038

UNGER, TH., ROCKHOLD, K. SCHAZ, P. VESCEI, G. BONNER, W. RASCHER und D. GANTEN (1979):

A novel orally active converting-enzyme inhibitor YS 980: effects on blood pressure in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Sci. 57, 157s-160s

UNGER, Th., D. GANTEN und R.E. LANG (1984a):

Zentralnervensystem, Blutdruckregulation und Hypertonie.

Fortschr. Med. 102, 605-608

UNGER, Th., H. BECKER, R. DIETZ, D. GANTEN, R.E. LANG, R. RETTIG, A. SCHOMIG und N.A. SCHWAB (1984b):

Antihypertensive effect of the GABA receptor agonist mucimol in spontaneously hypertensive rats.

Circ. Res. 54, 30-37

UNGER, Th., T. FLECK, D. GANTEN, R.E. LANG und F. RETTIG (1984c):

2-N-(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl-L-alanyl-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo 3.3.0 octane-3-carboxylic acid (Hoe 498): anti-hypertensive action and persistent inhibition of tissue converting enzyme activity in spontaneously hypertensive rats.

Arzneimittelforsch. 34, 1426-1430

UNGER, Th., D. GANTEN und R.E. LANG (1985):

Pathophysiologie der Hypertonie: neue Aspekte.

Munchner Med. Wochenschr. 127, 1097-1100

VAN BREEMEN, C., S. LUKEMEN und C. CAUVIN (1984):

A theoretic consideration in the use of calcium antagonists in the treatment of hypertension.

Am. J. Med. 5, 25-30

VAN DEN BUUSE, M., D.H. VERSTEEG und W. DE JONG (1984):

Role of dopamine in the development of spontaneous hypertension.
Hypertension, 6, 899-905

VANE, J.R. und J.C. Mc GIFF (1975):

Possible contributions of endogenous prostaglandins to the control
of blood pressure.

Circ. Res. (Suppl. I) 36/37, 168-75

VAPPATOLO, H., R. HACKMANN, P. ANITILA, V. VAINIONPÄÄ und P.J. NEUVONEN
(1974):

Effects of 6-hydroxydopamine on spontaneously hypertensive rats.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284, 1-13

VAUGHAN-JONES, R.D. (1986):

Excitation and contraction in heart: the role of calcium
Br. Med. Bull. 42, 413-420

VERHEYEN, A., M. BORGES und D. WELLENS (1974):

Morphologic aspects of the arterial wall in spontaneously
hypertensive rats.

Arch. int. de Physiologie et Biochemie 82, 251-264

VINCENT, M., J. DUPONT und J. SASSARD (1976):

Plasma renin activity as a function of age in two new strains of
spontaneously hypertensive and normotensive rats.

Clin. Sci. Molecular Med. 50, 103-107

VLACHAKIS, N.D., N. ALEXANDER und R.F. MARONDE (1980):

Increased plasma normetanephrine in spontaneously hypertensive
rats.

Clin. and Exp. Hypertension 2, 309-319

WALSH, G.M. (1983):

Increased systemic vascular responsiveness to catecholamines in spontaneously hypertensive rats.

Clin. and Exp. Hyper.-Theory and Practice A5 (4), 577-601

WARNOCK, P. und Docherty (1986):

Further investigation of the sites of vascular alpha 1 and alpha 2 adrenoceptors in the anesthetised spontaneously hypertensive rat.

J. Cardiovasc. Pharmacol. 8, 67-70

WATANABE, K., T. NISHIO, C. MORI, M. KIHARA und Y. YAMORI (1985):

Changes in hemodynamics with advancing again conscious spontaneously hypertensive rats.

Jpn. Circ. J. 49, 446-450

WEBB, R.C., P.M. VANHOUTE und D.F. BOHR (1981a):

Adrenergic neurotransmission in vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 3, 93-103

WEBB, C. und D.F. BOHR (1981b):

Recent advances in the pathogenesis of hypertension: consideration of structural, functional, and metabolic vascular abnormalities resulting in elevated arterial resistance.

Am. Heart J. 102, 251-264

WEBER, P.C. (1984):

Vasodilatator-Hormone und Hypertonie.

Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 90, 64-70

WEI, J., R.A. JANIS und E.E. DANIEL (1977):

Relationship between blood pressure of spontaneously hypertensive rats and alterations in membrane properties of mesenteric arteries.

Circ. Res. 40, 299-305

WERTH, D.K., D.R. HATHAWAY und A.M. WATANABE (1982):

Regulation of phosphorylase kinase in rat ventricular myocardium.

Circ. Res. 51, 448-456

WESSELS, F., H. WAGNER, H. VOSBERG und N. WENNING (1973):

Untersuchungen der Schilddrüsen- und Nebennierenrindenfunktion bei Ratten mit erblicher spontaner Hypertonie.

Med. Welt 24, 727-728

WESTFALL, T.C., M.J. MELDRUM, L. BADINO und J.T. EARNHARDT (1984):

Noradrenergic transmission in the isolated portal vein of the spontaneously hypertensive rat.

Hypertension 6, 267-274

WEXLER, B.C. (1980):

Transplantation of pituitary and adrenal glands of spontaneously hypertensive rats into hyphphysectomized or adrenalectomized normotensive sprague-dawley-rats.

Br. J. Exp. Path. 61, 429-439

WEXLER, B.C. (1981):

Inhibition of the pathogenesis of spontaneous hypertension in spontaneously hypertensive rats by feeding a high fat diet.

Endocrinology 108, 981-989

WEXLER, B.C., J.P. MC MURTRY und S.G. IAMS (1981):

Histopathologic changes in aging male vs female spontaneously hypertensive rats.

J. Gerontology 36, 514-519

WHALL, C.W., M.M. MEYERS und W. HALPERN (1980):

Norepinephrine sensitivity, tension development and neural uptake in resistance arteries from spontaneously hypertensive and normotensive rats.

Blood vessels 17, 1-15

WIEGMAN, D.L., I.G. JOSHUA, R.J. MORFF, P.D. HARRIS und F.N. Miller (1979):

Microvascular responses to norepinephrine in renovascular and spontaneousl hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 236, H545-H548

WILCZYNSKI, E.A. und F.H.H. LEENEN (1986):

Prevention of hypertension and maintenance of normotension in spontaneously hypertensive rats is dependent on continous severe diatary sodium restriction.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 65, 573-578

WILEY, J.S., J.S. HUTCHINSON, F.A.O. MENDELSON und A.E. DOYLE (1980):

Increased sodium permeability of erythrocytes in spontaneously hypertensive rats.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 7, 527-530

WILLIAMS, G.H., L.M. BRALEY und A. MENACHERY (1982):

Decreased adrenal responsiveness to angiotensin II: A defect present in spontaneously hypertensive rats.

J. Clin. Invest. 69, 31-37

WINTERNITZ, S.R., R.E. KATHOLI und S. OPARIL (1980):

Role of the renal sympathetic nerves in the development of maintenance of hypertension in the spontaneously hypertensive rats.

J. Clin. Invest. 66, 971-978

WINTERNITZ, S.R. und S. OPARIL (1982):

Sodium-neutral interactions in the development of spontaneous hypertension.

Clin. Exp. Hypertension A4 (445), 751-760

WINTERNITZ, S.R., J.M. WYSS und S. OPARIL (1984):

The role of the posterior hypothalamic area in the pathogenesis of hypertension in the spontaneously rat.

Brain. Res. 324, 51-58

WIRTH, M., P. SINGER, W. GOEDICKE, U. GERIKE, V. MORITZ, D. FOERSTER und H. HEINE (1984):

Decrease of arachidonic acid in phosphatidylcholine from renal medulla of SHR after feeding a linoleic and linolenic acid-rich diet.

Biomed. Biochim. Acta 43, S239-241

WORKMAN, M.L. und M.S. PALLER (1985):

Cardiovascular and endocrine effects of potassium in spontaneously hypertensive rats.

Am. J. Physiol. 249, H907-H913

WRIGHT, G.L. und G.O. RANKIN (1982):

Concentrations of ionic and total calcium in plasma of four models of hypertension.

Am. J. Physiol. 243, H365-H370

XIE, C.W., D.L. SONG, J.F. DING, J.K. CHANG, D. CHANG und J. TANG (1986):

Atriopeptin and spontaneous hypertension in rats.

Life Sci. 38, 1035-1039

YAMABE, H. und W. LOVENBERG (1974):

Increased incorporation of 14 C-lysine into vascular proteins of the spontaneously hypertensive rat.

Eur. J. Pharmacol. 29, 109-116

YAMORI, Y., W. LOVENBERG und A. SJOERDSMA (1970):

Norepinephrine metabolism in brainstem of spontaneously hypertensive rats.

Science 170, 544-546

YAMORI, Y., A. OOSHIMA und K. OKAMOTO (1973):

Metabolism of adrenal corticosteroids in spontaneously hypertensive rats.

Jpn. Heart J. 14, 162-164

YAMORI, Y. (1974):

Contribution of cardiovascular factors to the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats.

Jpn. Heart J. 15, 194-196

YAMORI, Y., T. NAKADA und W. LOVENBERG (1976):

Effect of antihypertensive therapy on lysine incorporation into vascularprotein of the spontaneously hypertensive rat.

Eur. J. Pharmacol. 38, 349-355

YAMORI, Y. und Y. NARA (1985):

Electrolyte imbalance of cultured vascular smooth muscle cells from SHR, its cause and effect.

Klin. Wochenschr. (Suppl. 3) 63, 33-34

YATES, R.D. und I. CHEN (1980):

An electron microscopic study of the baroreceptors in the internal carotid artery.

Cell tissue Res. 205, 473-483

YOSHIOKA, M., K. AOYAMA und T. MATSUSHITA (1985):

Effects of ascorbic acid on blood pressure and ascorbic acid metabolism in spontaneously hypertensive rats.

Internat. J. Vit. Nutr. Res. 55, 301-307

YOUNG, J.B., D. MULLEN und L. LANDSBERG (1978):

Caloric restriction lowers blood pressure in the spontaneously hypertensive rat.

Metabolism 27, 1711-1714

ZIDEK, W., H. VETTER, H. ZUMKLEY und H. LOOSE (1981):

Intracellular cationen activities and concentrations in spontaneously hypertensive and normotensive rats.

Clin. Sci. 61, 41s-43s

ZIDEK, W., U. HECKMANN, H. LANGE-ASSCHENFELDT, H. LOSSE, und H. VETTER (1985a):

Humoral factors in the pathogenesis of primary hypertension.

Klin. Wochenschr. (Suppl. 3) 63, 94-96

ZIDEK, W., U. HECKMANN und H. VETTER (1985b):

A circulating hypertensive factor in the spontaneously hypertensive rats and its effects on intracellular free calcium.

Reg. Peptides (Suppl.) 4, 152-159

ZSOTÉR, T.T., C. WOLCHINSKY, N.F. HENEIN und L.C. HO (1977):

Calcium kinetics in the aorta of spontaneously hypertensive rats.

Cardiovasc. Res. 11, 352-357

ZSOTÉR, T.T., C. WOLCHINSKY, M. LAWRIAN und S. SIRKO (1982):

Norepinephrine release in arteries of spontaneously hypertensive rats.

Clin. and Exp. Hyper.-Theory and Practice A4, (3), 431-444

ZSOTÉR, T.T. und C. WOLCHINSKY (1983):

Norepinephrine uptake in arteries of spontaneously hypertensive rats.

Clin. & Invest. Med. 6 (3), 191-195

ZUKOWSKA-GROJEC, Z., M.A. BAYORH, I.J. KOPIN und G. FEUERSTEIN (1982):

Leukotriene D₄: Cardiovascular and sympathetic effects in spontaneously hypertensive rats (SHR) and Wistar-Kyoto (WKY) rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 223, 183-188

ZUKOWSKA-GROJEC, Z., M. PAMNANI und G. FEUERSTEIN (1984):

Cardiovascular and sympathetic effects of leukotriene D₄ in renovascular and spontaneously hypertensive rats.

Clin. Exp. Hypertens A6, 1575-1590

ZUKOWSKA-GROJEC, Z., M.A. BAYORH, I.J. KOPIN und G. FEUERSTEIN (1985):

Overall and regional hemodynamic effects of leukotriene D₄ in spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 7, 507-513

ZUMKLEY, H., K.D. RICHTER, H.P. BERTRAM, P.F. SCHMIDT, H. LOSSE, C.

SPIEKER, U. PEITZ und W. ZIDEK (1985):

Influence of low and high cadmium diet in normotensive and hypertensive SH-rats.

Klin. Wochenschr. (Suppl. 3) 63, 70-73

Danksagung

Herrn Professor Dr. med.vet. M. Merkenschlager danke ich für die Überlassung des Themas, seine freundliche unterstützende Beratung bei der Durchsicht der Arbeit und sein menschliches Verständnis für die aufgetretenen Probleme, die die Fertigstellung erschwerten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Dr. med.vet. L. Herberg für ihre engagierte fachliche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Bei allen, die mich bei der Fertigstellung der Arbeit unterstützt haben und mir Verständnis entgegenbrachten, möchte ich mich bedanken.

Für das großzügige Entgegenkommen, die Arbeit im Computer zu speichern und zu bearbeiten, danke ich der Rechtsanwaltskanzlei Budde, Pedain und Hartmann in Nidda.

Weiterhin danke ich Herrn F.M. Prokosch, der meine Anweisungen in die Schrift umsetzte.

LEBENS LAUF

- 06.07.1958 als Tochter des Tierarztes Dr. Joachim Alberts und seiner Frau Gisela, geb. Merten, in Gummersbach geboren.
- Schulbesuche:
- 1965-1968 Südschule in Meinerzhagen
- 1968-1974 Städtisches Mädchen-Gymnasium in Gummersbach
- 1974-1976 ev. Landesschule zur Pforte in Meinerzhagen
- 1976-1977 St. Angela-Gymnasium in Wipperfürth
- 18.6.1977 Abitur
- WS 77/78 Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München im Fachbereich Tiermedizin
- 21.6.1983 Staatsexamen
- 14.7.1983 Approbation als Tierärztin
- 1983-1988 Tätigkeit als freie Mitarbeiterin in der Tierarztpraxis Dr. Joachim Alberts in Meinerzhagen und Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

